

(19) 世界知的所有權機關
國際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 12 月 23 日 (23.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/111024 A1

- (51) 国際特許分類7: C07D 285/12,
A61K 31/433, A61P 35/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008375
- (22) 国際出願日: 2004 年6 月9 日 (09.06.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-164727 2003 年6 月10 日 (10.06.2003) JP
特願2004-121324 2004 年4 月16 日 (16.04.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和
醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁
目6番1号 Tokyo (JP). 富士写真フイルム株式会社
(FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2500193 神
奈川県南足柄市中沼210番地 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村形 力 (MU-
RAKATA, Chikara) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長
泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬研究
センター内 Shizuoka (JP). 井野 洋二 (INO, Yoji) [JP/JP];
〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和
醗酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP).
加藤 一彦 (KATO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒4118731 静岡
県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式
会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 山本 潤一
郎 (YAMAMOTO, Junichiro) [JP/JP]; 〒4118731 静岡
県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式
会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 北村 雄志
(KITAMURA, Yuji) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡
長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬
研究センター内 Shizuoka (JP). 中井 龍一郎 (NAKAI,

Ryuichiro) [JP/JP]; 〒4118731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醸酵工業株式会社 医薬研究センター内 Shizuoka (JP). 仲野 智久 (NAKANO, Tomohisa) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo (JP). 辻田 徹也 (TSUJITA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒1038503 東京都中央区日本橋箱崎町 3 6 - 2 協和醸酵工業株式会社 東京支社内 Tokyo (JP).

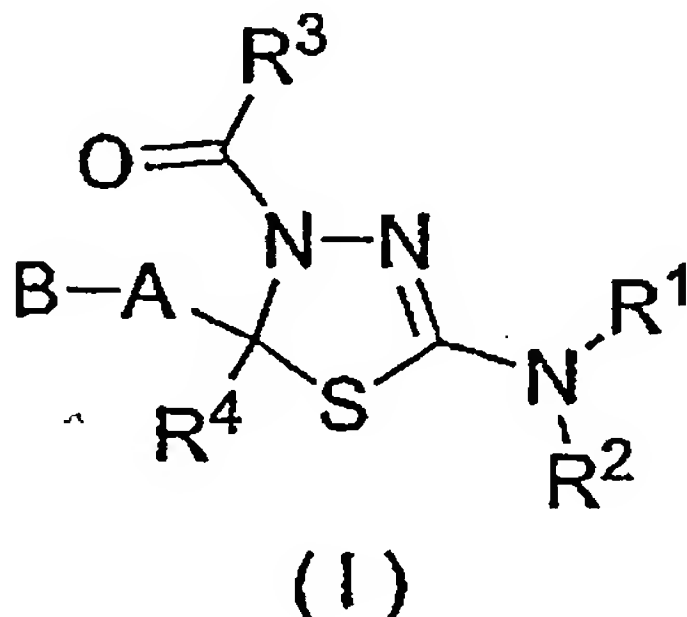
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIADIAZOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チアジアゾリン誘導体

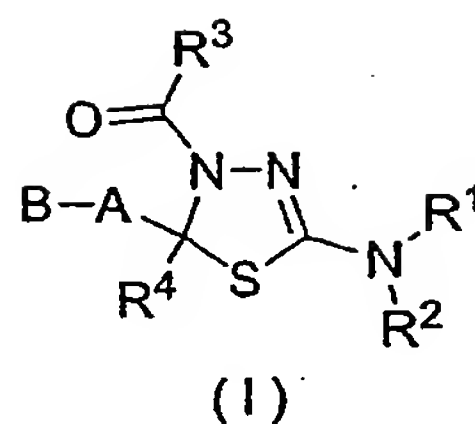


(57) **Abstract:** Disclosed are thiadiazoline derivatives represented by the general formula (I): (I) [wherein R¹ represents a hydrogen atom or the like; R² represents a hydrogen atom, -COR⁵ (wherein R⁵ represents a lower alkyl, etc.) or the like; R³ represents a lower alkyl or the like; R⁴ represents an aryl or the like; A represents -(CH₂)_n (wherein n is an integer of 1-6) or the like; and B represents -NR⁶R⁷ (wherein R⁶ and R⁷ may be the same or different and represent hydrogen atoms, lower alkyls, etc.) or the like] and pharmacologically acceptable salts thereof.



(57) 要約:

一般式 (I)



[式中、 R^1 は水素原子などを表し、 R^2 は水素原子、 $-COR^5$ (式中、 R^5 は低級アルキルなどを表す) などを表し、 R^3 は低級アルキルなどを表し、 R^4 はアリールなどを表し、 A は $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1～6の整数を表す) などを表し、 B は $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子、低級アルキルなどを表す) などを表す] で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

明 細 書

チアジアゾリン誘導体

技術分野

本発明は腫瘍の治療などに有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

背景技術

臨床上重要な抗癌剤であるビンカアルカロイド類やタキサン類などの薬剤は微小管と結合し、微小管を構造ユニットとする紡錘体の機能を阻害する作用を有している。紡錘体機能は細胞分裂時（細胞周期M期）における中心体の局在や染色体の正確な分離に必須であり、その機能の阻害は、正常な細胞分裂を阻害し癌細胞に細胞死を誘導することが知られている [バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、263巻、398ページ (1999年)]。

微小管はM期紡錘体の構成分子としてだけでなく、細胞形態の維持や細胞内物質輸送および神経線維の軸索輸送にも関わっているため、微小管作用性の抗癌剤は癌細胞に作用するだけでなく正常細胞に対しても副作用を及ぼす。例えば、微小管作用薬に特徴的な副作用として、神経線維の軸索輸送の阻害による末梢神経障害が臨床問題となっている。したがって、微小管以外の、細胞周期M期における紡錘体機能制御に重要な分子に作用し、既存の微小管作用性抗癌剤と同様に紡錘体機能を阻害する薬剤は、既存抗癌剤に見られる微小管作用に由来する上記副作用を回避した新しい抗癌剤になると期待される。

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に

「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

M期キネシンイージーファイブ (E g 5) は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。E g 5 はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+ (プラス) 端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の- (マイナス) 端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなE g 5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (C e l l)、83巻、1159ページ (1995年); ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. C e l l B i o l.)、150巻、975ページ (2000年); 実験医学、17巻、439ページ (1999年)]。

ヒトE g 5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトE g 5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (C e l l)、83巻、1159ページ (1995年)]。遺伝子はG e n B a n k a c c e s s i o n n u m b e r : X 8 5 1 3 7、N M 0 0 4 5 2 3、U 3 7 4 2 6として公的データベースに登録されている。ヒトE g 5と相溶性が高いアフリカツメガエル由来のE g 5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユエスエー (P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A)、96巻、9106ページ (1999年); バイオケミストリー (B i o c h e m i s t r y)、35巻、2365ページ

(1996年)] と同様の手法を用い、大腸菌を用い発現させたヒトE g 5のN末端部分を利用し、E g 5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー

(J. B i o l o g i c a l C h e m i s t r y)、276巻、25496ページ (2001年); ケミストリー・バイオロジー (C h e m i s t r y &

B i o l o g y)、9巻、989ページ(2002年)]。

ヒト正常組織におけるEg5の発現は、精巣や胸腺などに限定されることが知られており、また、癌患者の組織を解析した結果より、ヒトEg5は非癌部に比べ癌部において高い発現を示すことが報告されている[プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、99巻、4465ページ(2002年)、US6414121B1]。

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は癌などの細胞増殖制御の異常が原因となる疾患の治療剤として有望と考えられる。

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール(Monastrol)[サイエンス(Science)、286巻、971ページ(1999年)]、キナゾリン誘導体(WO01/98278)、フェナチアジン誘導体(WO02/057244)、トリフェニルメタン誘導体(WO02/056880)、ジヒドロピリミジン誘導体(WO02/079149, WO02/079169)などが報告されている。

一方、チアジアゾリン誘導体として、転写因子スタット6(STAT6)活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている(特開2000-229959号、WO01/56994号)。また、抗菌活性、ACE阻害活性などを有するものも知られている[WO93/22311号、特開昭62-53976号、ジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ(J. Bangladesh Chem. Soc.)、1992年、5巻、127ページ]。

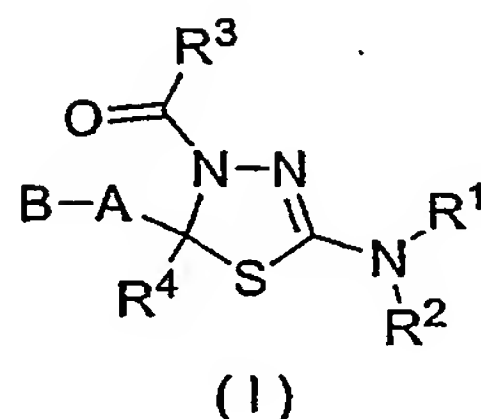
発明の開示

本発明の目的は、細胞増殖に関わる疾患の治療、例えば悪性腫瘍(乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、膵癌、子宮癌など)、再狭窄、心肥大、免

疫疾患などの治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(34)に関する。

(1) 一般式(I)



＜式中、

R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

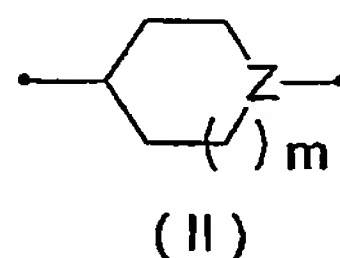
R^2 は水素原子または $-COR^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)

を表すか、または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^3 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R^4 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

Aは、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1～6の整数を表す) または式(I I)



(式中、 m は0～2の整数を表し、ZはBと結合するCHまたは窒素原子を表す) を表し、

(i) Aが $-(CH_2)_n-$ であり、nが1または2であるとき

Bは、 $-NR^6R^7$ {式中、 R^6 は水素原子または低級アルキルを表し、 R^7 は置換低級アルキル、 $-COR^8$ [式中、 R^8 は置換低級アルキル (但し、トリフルオロメチルではない)、置換低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表す] を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する}、 $-OR^{11}$ (式中、 R^{11} は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルカルバモイルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルを表す)、 $-SR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記 R^{11} と同義である)、または $CH=NR^{13}$ (式中、 R^{13} はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) を表し、

(ii) Aが $-(CH_2)_n-$ であり、nが3～6の整数であるとき、

Bは $-NR^{14}R^{15}$ {式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{16}$ [式中、 R^{16} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは $-NR^{17}R^{18}$ (式中、 R^{17} および R^{18} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置

換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{17} と R^{18} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]
または $-SO_2R^{19}$ [式中、 R^{19} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} および R^{21} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表すか、または R^{20} と R^{21} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]を表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する}、
 $-OR^{22}$ (式中、 R^{22} は前記 R^{11} と同義である)、
 $-SR^{23}$ (式中、 R^{23} は前記 R^{11} と同義である)、または
 $-CH=NR^{24}$ (式中、 R^{24} は前記 R^{13} と同義である)を表し、

(iii) Aが式(I I)であるとき、

Bは水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルを表す>

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(2) R^1 が水素原子または低級アルキルである(1)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3) R^2 が $-COR^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)である(1)または(2)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4) R^5 が低級アルキルである(3)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5) R^5 がtert-ブチルである(3)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(6) R^3 が低級アルキルである(1)～(5)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7) R^3 がtert-ブチルである(1)～(5)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(8) R^4 が置換もしくは非置換のアリールである(1)～(7)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9) R^4 がフェニルである(1)～(7)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(10) Aが $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)である(1)～(9)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(11) n が1または2である(10)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(12) Bが $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である)である(11)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13) R^6 が水素原子である(12)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14) R^7 が $-COR^8$ (式中、 R^8 は前記と同義である)である(12)または(13)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15) R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する(12)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16) n が3～6の整数である(10)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17) n が3である(10)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的

に許容される塩。

(18) Bが $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ前記と同義である) である(17)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(19) R^{14} が水素原子である(18)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(20) R^{15} が置換もしくは非置換の低級アルキルである(18)または(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(21) R^{15} が $-COR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である) である(18)または(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22) R^{16} が置換もしくは非置換の複素環基である(21)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23) R^{16} が $-NR^{17}R^{18}$ (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記と同義である) である(21)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24) R^{15} が $-SO_2R^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である(18)または(19)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25) Aが式(I I)である(1)～(9)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(26) Zが窒素原子である(25)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27) Bが水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである(25)または(26)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(28) (1)～(27)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(29) (1)～(27)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンEg5阻害剤。

(30) (1) ~ (27) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(31) (1) ~ (27) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシンEg5阻害方法。

(32) (1) ~ (27) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

(33) M期キネシンEg5阻害剤の製造のための(1) ~ (27) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(34) 抗腫瘍剤の製造のための(1) ~ (27) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイルおよび低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1 ~ 10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルカルバモイルの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なっているもよい。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2 ~ 10のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2 ~ 10の

アルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(i v) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリールおよびアリールオキシのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(v i) 複素環基および複素環カルボニルの複素環基部分としては、例えば脂肪族複素環基、芳香族複素環基などがあげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性脂肪族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、具体的にはアゼチジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、ジオキサラニル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ピラニルなどがあげられる。芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プ

リニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ベンゾジアゼピニル、フェノチアジニル、ベンゾピラニル、シンノリニルなどがあげられる。

(v i i) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基などがあげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもいてよく、例えば1-ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、イソインドリル、1, 3-ジヒドロイソインドリル、ピロリドニル、スクシンイミジル、グルタルイミジル、ピペリドニル、1, 2-チアザン-2-イル、1, 2-チアゼパン-2-イルなどがあげられる。

(v i i i) 置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルカルバモイル、置換ジ低級アルキルカルバモイルおよび置換低級アルキルスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～置換可能な数の、好ましくは1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル{該置換シクロアルキルにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキ

シ置換低級アルコキシ、アミノ置換低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ置換低級アルキルアミノ、低級アルコキシ置換低級アルキルアミノ、アミノ置換低級アルキルアミノ、アラルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基などがあげられる)、

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ(該置換低級アルキルチオにおける置換基は前記置換低級アルコキシにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記置換低級アルコキシにおける置換基(b)と同義である)、

$-NR^{25}R^{26}$ [式中、 R^{25} および R^{26} は同一または異なって、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルコキシにおける置換基(b)と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記置換低級アルコキシにおける置換基(b)と同義である)、

アラルキル、アリールまたは複素環基

を表すか、または R^{25} と R^{26} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する(該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は前記低級アルコキシにおける置換基(b)と同義である)]、

アリール、複素環基

などがあげられる)、

置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基(xi)と同義である)、

置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基(xii)と同義である)、

$-NR^{27}R^{28}$ 式中、 R^{27} および R^{28} は、同一または異なって、

水素原子、ヒドロキシ、アミノ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基（c）としては、例えば置換数1～3の

ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、
置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、
置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル（該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

$-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}^{29}$ （式中、 p は1～15の整数を表し、 R^{29} は水素原子または低級アルキルを表す）、

$-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 〔式中、 R^{30} および R^{31} は、同一または異なって、

水素原子、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル（該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキル

スルホニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のアロイル (該置換アロイルにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基 (x i) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル (該置換アリールオキシカルボニルにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基 (x i) と同義である) または

置換もしくは非置換のアラルキル (該置換アラルキルにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基 (x i) と同義である)

を表すか、または R^{30} と R^{31} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基 (x i i) と同義である)],

$-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$ (式中、 R^{32} および R^{33} はそれぞれ前記 R^{30} および R^{31} と同義である)、

$-\text{SO}_2\text{R}^{34}$ [式中、 R^{34} は

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、
置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）または

$-NR^{35}R^{36}$ （式中、 R^{35} および R^{36} はそれぞれ前記 R^{30} および R^{31} と同義である）

を表す]、

$-N^+R^{37}R^{38}R^{39}X^-$ （式中、 R^{37} および R^{38} は同一または異なって低級アルキルを表すか、または R^{37} と R^{38} が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、 R^{39} は低級アルキルを表し、Xはハロゲンを表す）

などがあげられる}、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、

$-COR^{40}$ [式中、 R^{40} は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、
 置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、
 置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換アリールオキシにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）または
 置換もしくは非置換の複素環オキシ（該置換複素環オキシにおける置換基は後記置換複素環における置換基（x i i i）と同義である）

を表す]、

—CONR⁴¹R⁴²（式中、R⁴¹およびR⁴²はそれぞれ前記R³⁰およびR³¹と同義である）、または

—SO₂R⁴³ [式中、R⁴³は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、
 置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、
 置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基 (x i) と同義である)、
 置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基 (x i i) と同義である)、
 置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である) または
 $-NR^{44}R^{45}$ (式中、 R^{44} および R^{45} はそれぞれ前記 R^{30} および R^{31} と同義である)

を表す]

を表すか、または R^{27} と R^{28} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基 (x i i) と同義である)

を表す>

$-CONR^{46}R^{47}$ (式中、 R^{46} および R^{47} はそれぞれ前記 R^{27} および R^{28} と同義である)、

$-COR^{48}$ [式中、 R^{48} は

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基 (x i) と同義である) または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）

を表す]、

—COOR⁴⁹（式中、R⁴⁹は前記R⁴⁸と同義である）、

—SO₂R⁵⁰ [式中、R⁵⁰は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）または

—NR⁵¹R⁵²（式中、R⁵¹およびR⁵²はそれぞれ前記R³⁰およびR³¹と同義である）

を表す]、

—OR⁵³ [式中、R⁵³は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は後記置換アリールにおける置換基（x i）と同義である）、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は後記置換複素環基における置換基（x i i）と同義である）、

—COR⁵⁴（式中、R⁵⁴は前記R⁵⁰と同義である）、

—SO₂R⁵⁵（式中、R⁵⁵は前記R⁵⁰と同義である）または

—SiR⁵⁶R⁵⁷R⁵⁸（式中、R⁵⁶、R⁵⁷およびR⁵⁸は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシを表す）

を表す]、

—SR⁵⁹（式中、R⁵⁹は前記R⁵³と同義である）、

—N⁺R⁶⁰R⁶¹R⁶²X¹⁻（式中、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²およびX¹はそれぞれ前記R³⁷、R³⁸、R³⁹およびXと同義である）などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルキルアミノおよび低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニルならびにシクロアルキルは、それぞれ前記は前記低級アルキル（i）、低級アルケニル（i i）、低級アルキニル（i i i）およびシクロアルキル（i v）と同義であり、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、アミノ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルキルアミノ、アミノ置換低級アルキルアミノおよび低級アルコキシ置換低級アルキルアミノのアルキレン部分は、前記低級アルキル（i）の定義であげた基から水素原子を一つ除いたものと同義である。ジ低級アルキルアミノにおける2つの低級アルキル部分は同一でも異なってい

てもよい。また、ここで示したアリール、アリールオキシ、アリールオキシカルボニルおよびアロイルのアリール部分、複素環基、複素環オキシにおける複素環基部分ならびに隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は、それぞれ前記アリール (v)、複素環基 (v i) および隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i) と同義であり、ここで示したアラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分 (i x) としては、例えば炭素数 7 ~ 15 のアラルキル、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどがあげられる。また、ハロゲン (x) はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子を意味する。

(x i) 置換アリールおよび置換アリールオキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アジド、メチレンジオキシ、

置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基 (a) と同義である)、

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基 (d) としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アジド、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、メチレンジオキシ、アリール、複素環基

などがあげられる)、

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）、

—COR⁶³ [式中、R⁶³は

水素原子、

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）

を表す]、

—COOR⁶⁴（式中、R⁶⁴は前記R⁶³と同義である）、

—OR⁶⁵ [式中、R⁶⁵は

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
トリ低級アルキルシリル、
置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）、
置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）または
置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）
を表す]、
—SR⁶⁶（式中、R⁶⁶は前記R⁶⁵と同義である）、
—NR⁶⁷R⁶⁸ [式中、R⁶⁷およびR⁶⁸は、同一または異なって、
水素原子、ヒドロキシ、
置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、
置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）、

置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）、

置換もしくは非置換のアロイル（該置換アロイルにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）または

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）

を表すか、または R^{67} と R^{68} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する（該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は前記アリールにおける置換基（d）と同義である）]、

$-\text{CONR}^{69}\text{R}^{70}$ （式中、 R^{69} および R^{70} はそれぞれ前記 R^{67} および R^{68} と同義である）、

$-\text{SO}_2\text{R}^{71}$ [式中、 R^{71} は、

置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は前記シクロアルキルにおける置換基（a）と同義である）、

置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基（d）と同義である）、

置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置

換アリールにおける置換基 (d) と同義である)、
置換もしくは非置換のアロイル (該置換アロイルにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基 (d) と同義である)、
置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は前記置換アリールにおける置換基 (d) と同義である) または
 $-NR^{72}R^{73}$ (式中、 R^{72} および R^{73} はそれぞれ前記 R^{67} および R^{68} と同義である)

を表す] などがあげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノおよび低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルならびにハロゲン、それぞれ前記低級アルキル (i)、低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル (i v) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノにおける2つの低級アルキル部分およびトリ低級アルキルシリルにおける3つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。また、ここで示したアリールおよびアロイルのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基ならびにアラルキルは、それぞれ前記アリール (v)、複素環基

(v i)、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (v i i) およびアラルキル (i x) と同義である。

(x i i) 置換複素環基、置換複素環カルボニルおよび隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記置換アリールにおける置換基 (x i) の定義であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、

リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

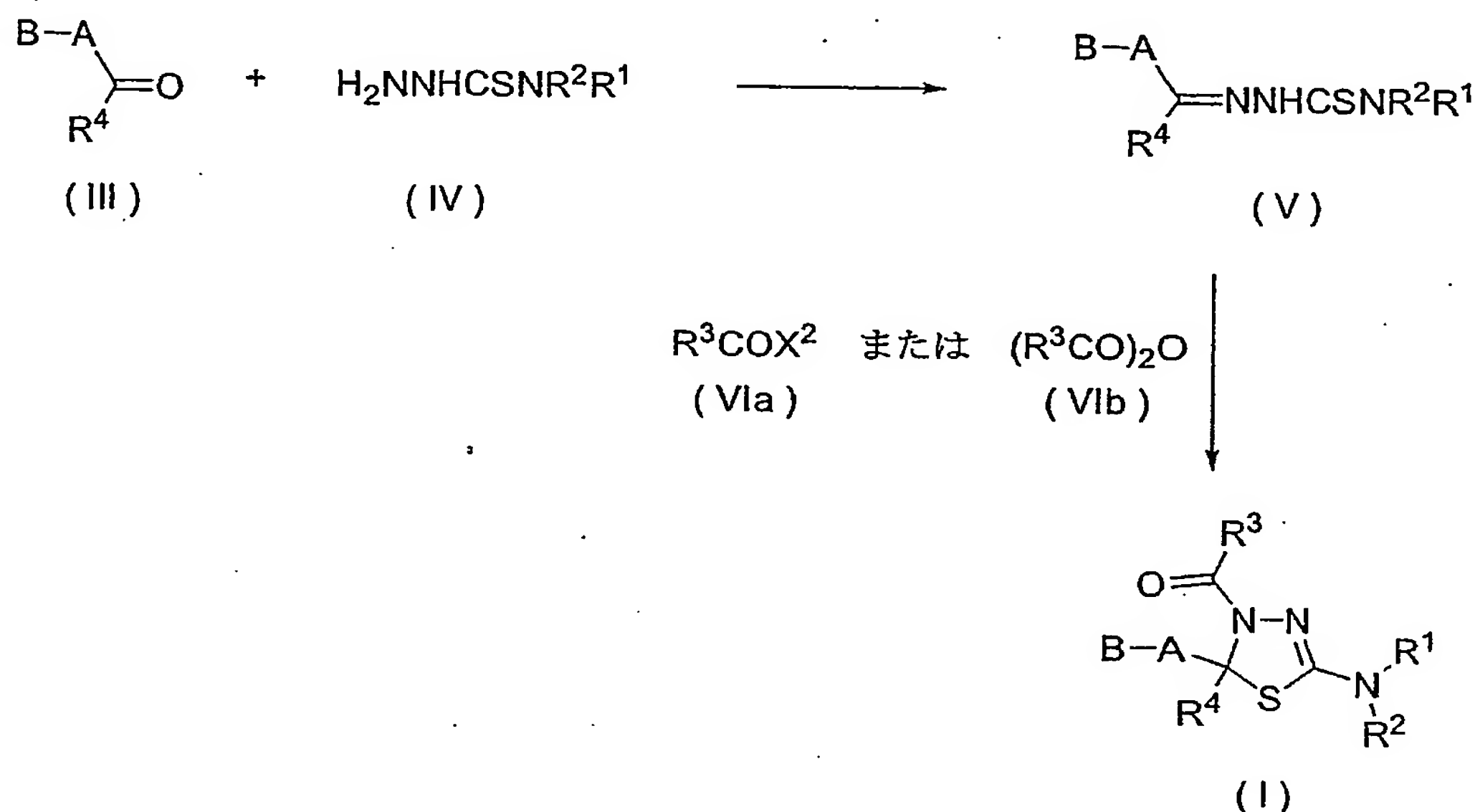
なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greenes) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

製造法 1

化合物 (I) は、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・バングラディッシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5巻、127ページ (1992年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、45巻、1473ページ (1980年)、東独特許第243930号などに記載の方法] またはそれらに準じて、化合物 (III) と化合物 (IV) から化合物 (V) を経て製造することができる。ここで、原料化合物である化合物 (III)、(IV)、(VIa) および (VIb) は、市販品としてま

たは公知の方法〔例えば、新実験化学講座、14巻、751ページ、丸善（1978年）；新実験化学講座、14巻、1621ページ、丸善（1978年）；新実験化学講座、14巻、1104ページおよび1120ページ、丸善（1978年）などに記載の方法〕で、またはそれらに準じて得ることができる。



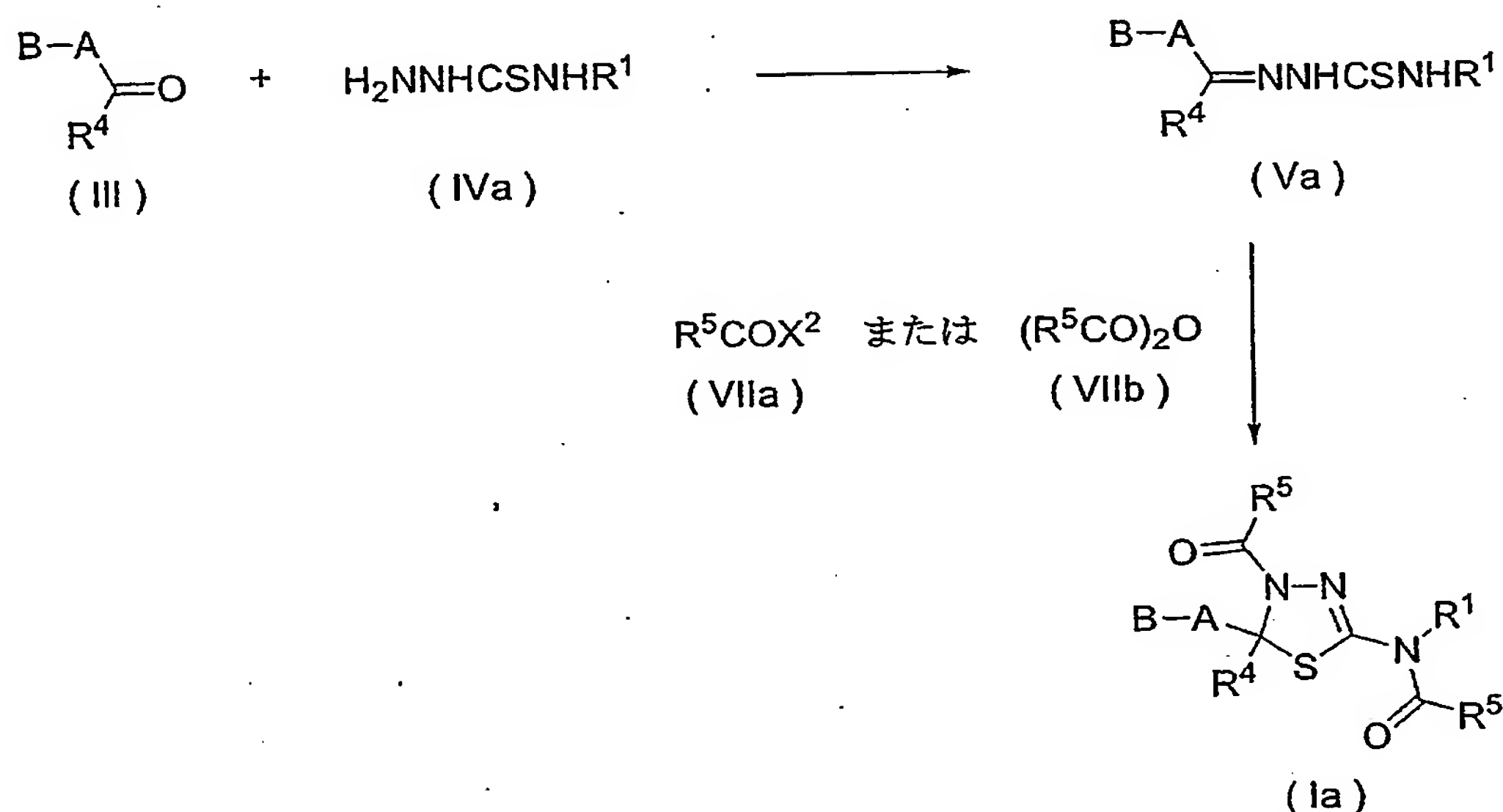
（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびBはそれぞれ前記と同義であり、 X^2 は塩素原子または臭素原子を表す）

製造法2

化合物（I）のうち、 R^2 が $-\text{COR}^5$ （式中、 R^5 は前記と同義である）であり、 R^3 が R^2 における R^5 と同一である化合物（Ia）は、公知の方法〔例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ

（J. Bangladesh Chem. Soc.）、5巻、127ページ（1992年）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、45巻、1473ページ（1980年）、東独特許第243930号などに記載の方法〕で、またはそれらに準じて、化合物（III）と化合物（IVa）から化合物（Va）を経て製造することもできる。ここで、原料化合物である化合物（III）、（IVa）、（VIIa）および（VIIb）は、市販品としてまたは公知の方法〔例えば、新実験化学講座、14巻、751ページ、丸善（1978年）；新実

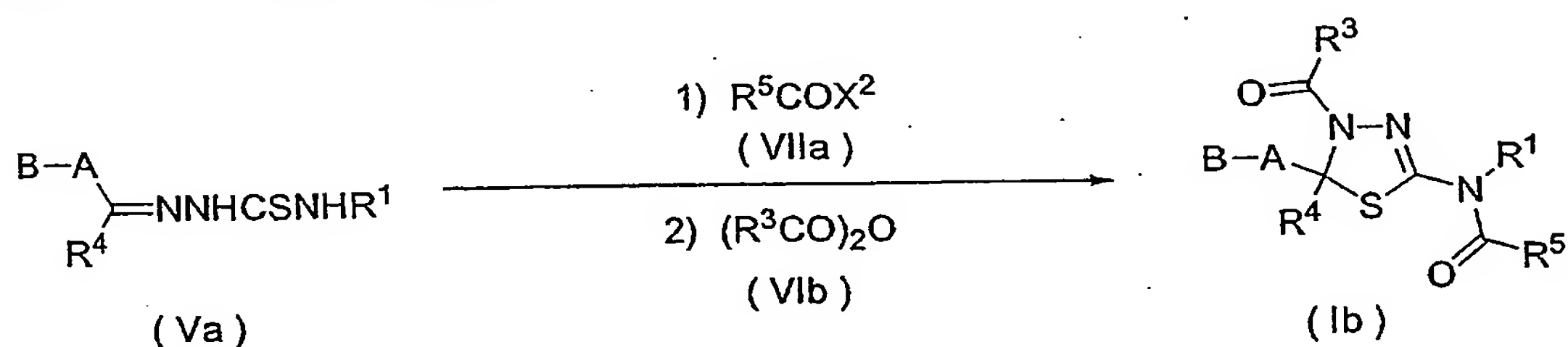
験化学講座、14巻、1621ページ、丸善（1978年）；新実験化学講座、14巻、1104ページおよび1120ページ、丸善（1978年）]で、またはそれらに準じて得ることができる。



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 X^2 、AおよびBはそれぞれ前記と同義である)

製造法3

化合物(I)のうち、 R^2 が $-\text{COR}^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)である化合物(Ib)は次の工程に従って製造することもできる。



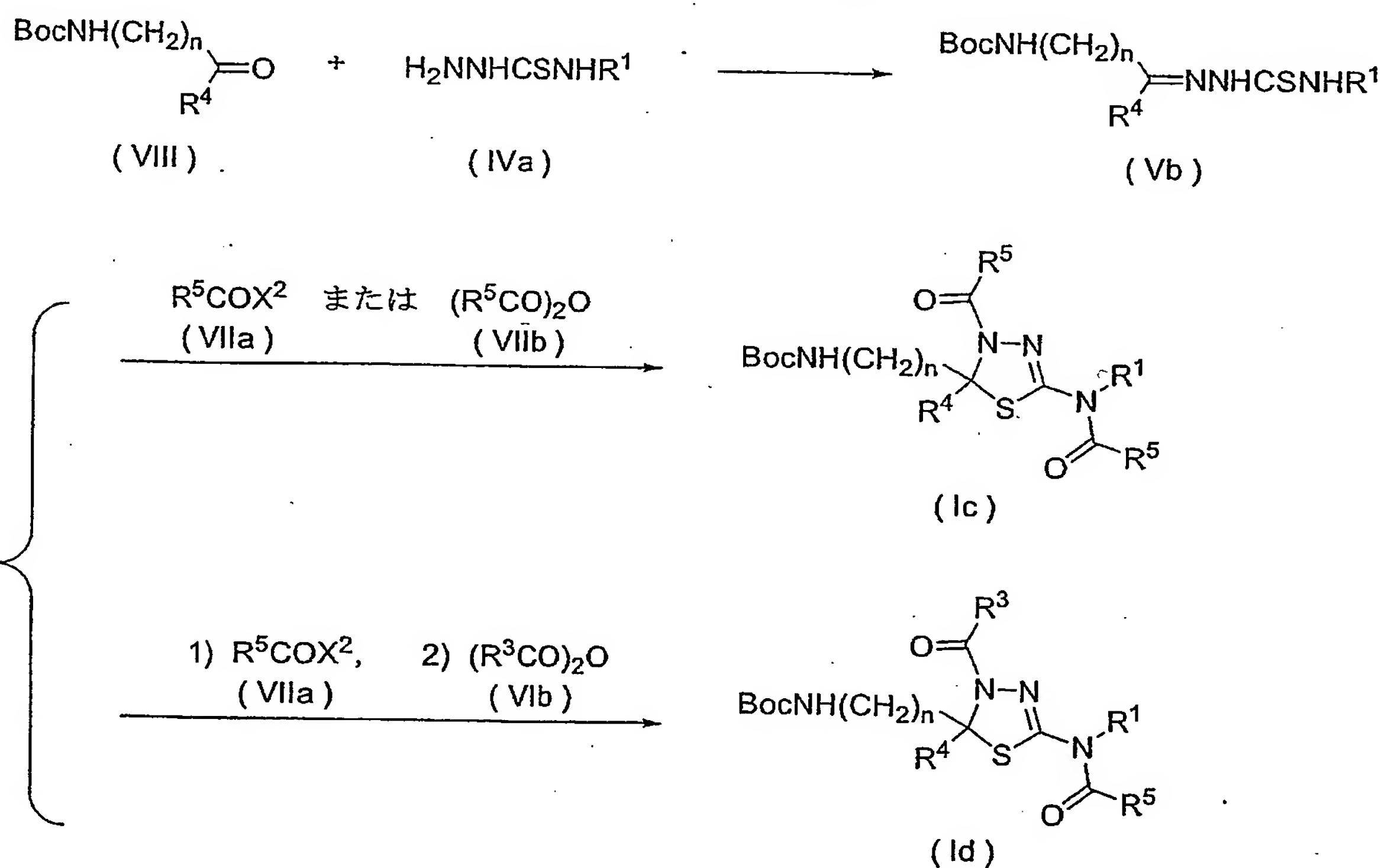
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A、Bおよび X^2 はそれぞれ前記と同義である)

製造法1または2で得られる化合物(Va)と化合物(VIIa)を、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)などの反応に不活性な溶媒中、例えば2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンなどの適当な塩基の存在下、通常、 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度で、好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間～24時間、反応させた後、続いて化合物(VIb)と例えばピリジン

などの適当な塩基を加え、さらに10～48時間反応させることにより化合物(I b)を得ることができる。ここで、化合物(V I I a)、(V I b)、最初に用いる適当な塩基および次に用いる適当な塩基は、化合物(V a)に対し、それぞれ好ましくは1～5当量、1～5当量、0.5～2当量および1～5当量の範囲で用いられる。

製造法4

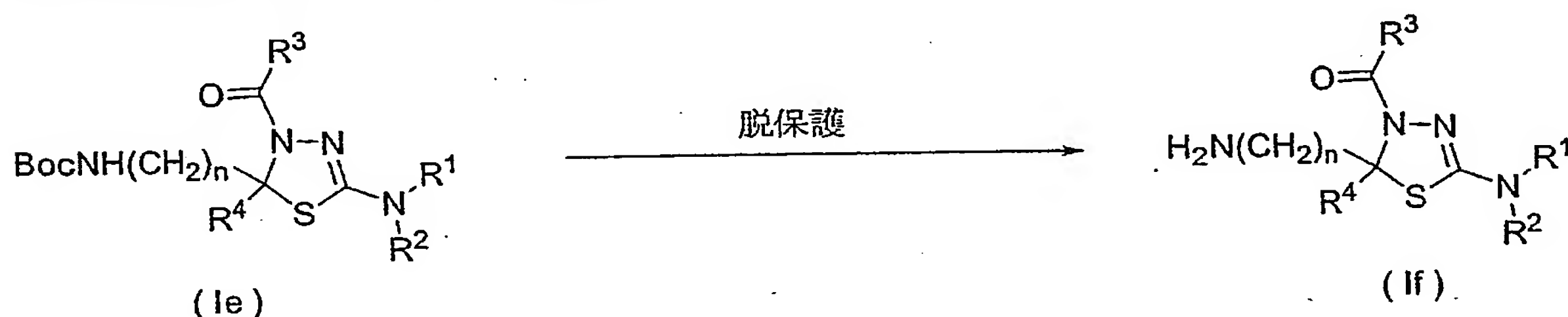
化合物(I)のうち、 R^2 が $-COR^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である)であり、Aが $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bがtert-ブトキシカルボニルアミノである化合物(I c)または(I d)は、化合物(V I I I)より、製造法1～3と同様にして製造することができる。ここで、原料化合物である化合物(V I I I)は、公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、41巻、591ページ(1998年)、アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション(Angew. Chem. Int. Ed.)、40巻、3458ページ(2001年)などに記載の方法]で、またはそれらに準じて得ることができる。



(式中、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および X^2 はそれぞれ前記と同義であり、Bocはtert-ブトキシカルボニルを表す)

製造法5

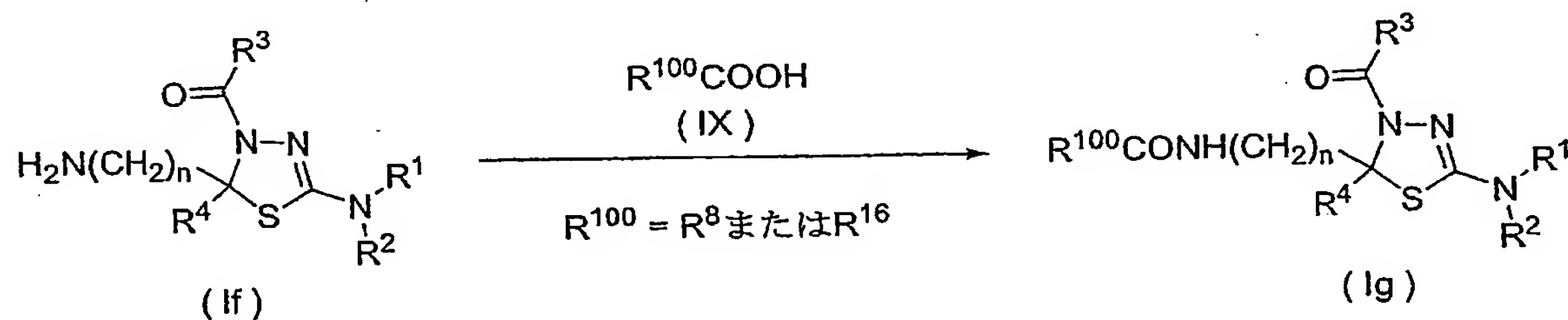
化合物(I)のうち、Aが $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bが NH_2 である化合物(I f)は、製造法1～4で得られる化合物(I e)を、有機合成化学で常用される保護基の除去方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)などに記載の方法またはそれらに準じた方法に付すことにより製造することもできる。



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびBocはそれぞれ前記と同義である)

製造法6

化合物(I)のうち、Aが $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bが $-NHCOR^8$ (式中、 R^8 は前記と同義である)または $-NHCOR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である)である化合物(I g)は、製造法1～3または5で得られる化合物(I f)より、次の工程に従って製造することもできる。

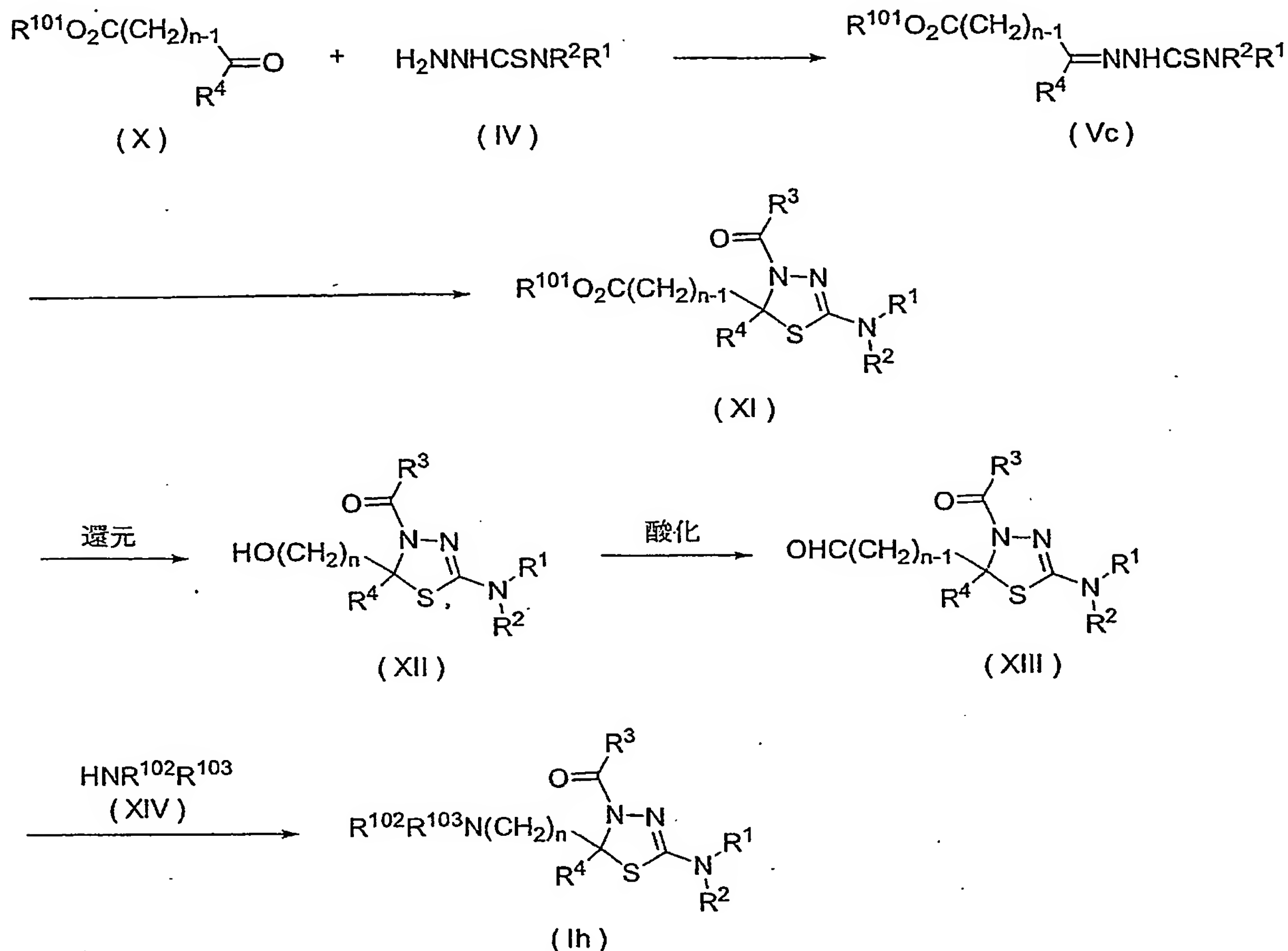


(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{100} は前記と同義の R^8 または R^{16} を表す)

化合物(I g)は、化合物(I f)と化合物(I X)を、例えばDMFなどの反応に不活性な溶媒中、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などの適当な縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などの適当な活性化剤の存在下、通常 -78°C ~ 100°C の間の温度、好ましくは 0°C ~ 50°C の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。化合物(I X)、適当な縮合剤および適当な活性化剤は、化合物(I f)に対し、それぞれ好ましくは1~10当量の範囲で用いられる。

製造法7

化合物(I)のうち、Aが $-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bが NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である)または $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I h)は、化合物(X)から、製造法1~3と同様にして得られる化合物(X I)を経て、以下の工程により製造することもできる。ここで、原料化合物である化合物(X)は、市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座、14巻、1000ページ、丸善(1978年)などに記載の方法]で、またはそれらに準じて得ることができる。



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{101} はメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、 R^{102} および R^{103} はそれぞれ前記の R^6 および R^7 または R^{14} および R^{15} と同義である)

化合物(XII)は、化合物(XI)を、例えばテトラヒドロフラン(THF)、トルエン、ヘキサンなどの反応に不活性な溶媒中、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムなどの適当な還元剤の存在下、 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度、好ましくは $-78^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間～80時間処理することにより製造することができる。ここで、適当な還元剤は、化合物(XI)に対し、好ましくは1～10当量の範囲で用いられる。

化合物(XIII)は、上記で得られる化合物(XII)を、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエンなどの反応に不活性な溶媒中、例えば二

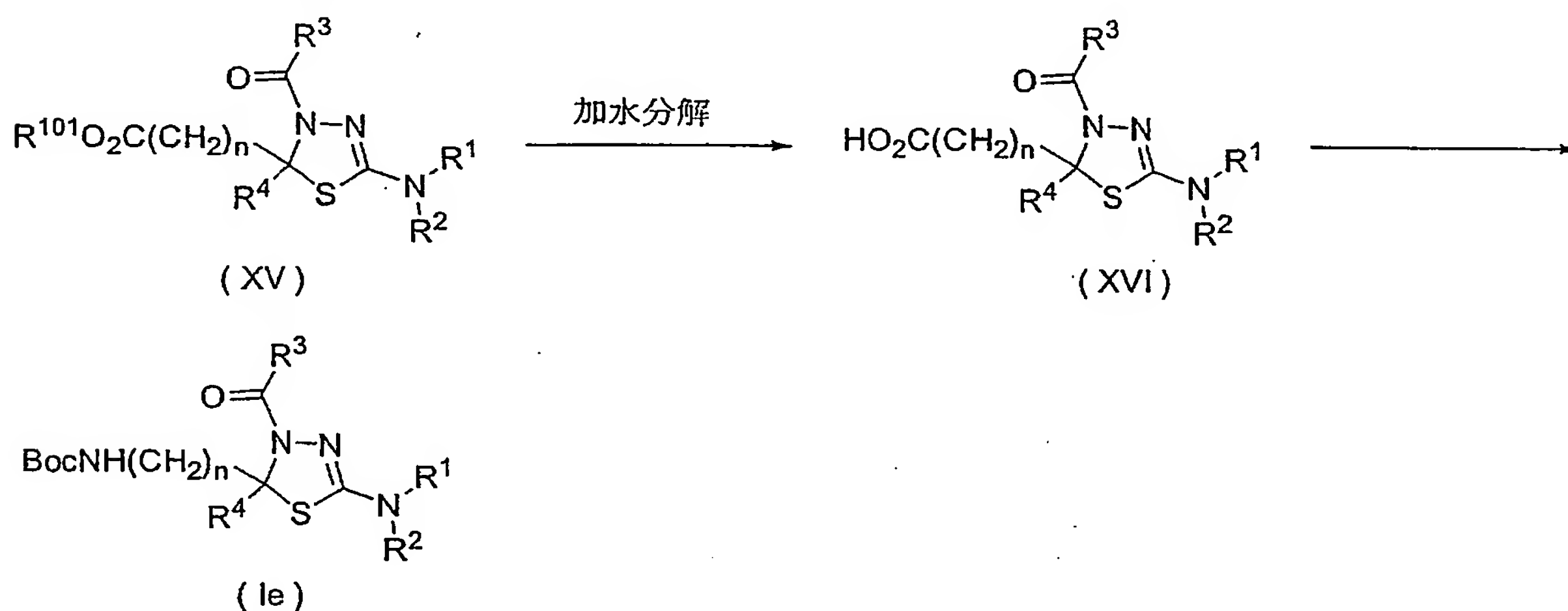
クロム酸ピリジニウムなどの適当な酸化剤の存在下、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～72時間処理することにより製造することができる。ここで、適当な酸化剤は化合物(X I I)に対し、好ましくは1～10当量の範囲で用いられる。

化合物(I h)は、上記で得られる化合物(X I I I)と化合物(X I V)を、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエンなどの反応に不活性な溶媒中、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適当な還元剤と酢酸などの適当な酸の存在下、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。ここで、化合物(X I V)、適当な酸および適当な還元剤は、化合物

(X I I I)に対し、それぞれ好ましくは1～10当量の範囲で用いられる。

製造法8

化合物(I)のうち、Aが $-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bがtert-ブトキシカルボニルアミノである化合物(I e)は、以下の工程によっても製造することができる。



(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{101} およびBocはそれぞれ前記と同義である)

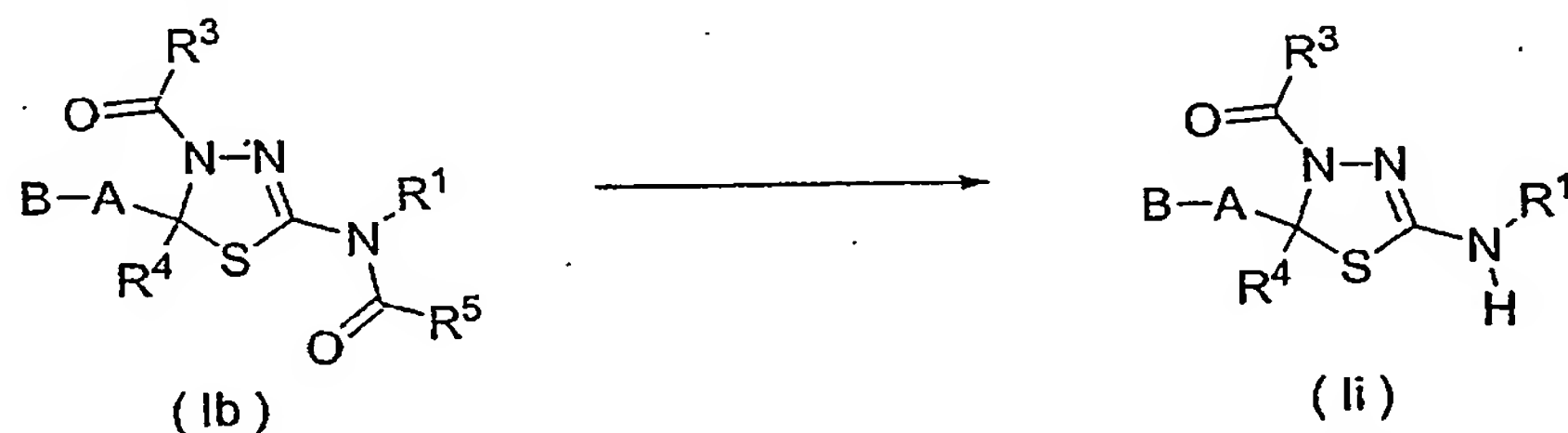
化合物(X V I)は、製造法7と同様にして得られる化合物(X V)を、例えば

1, 4-ジオキサン-水などの水を含む適当な溶媒中、例えば水酸化ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間処理することにより製造することができる。ここで、適当な塩基は、化合物(XV)に対して、0.3～100当量の範囲で用いられる。

化合物(Ie)は、上記で得られる化合物(XVI)をtert-ブタノール中、例えばトリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下、アジ化ジフェニルホスホリルと通常 $-78^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。ここで、適当な塩基およびアジ化ジフェニルホスホリルは、化合物(XVI)に対して、それぞれ0.5～10当量および1～10当量の範囲で用いられる。

製造法9

化合物(I)のうち、 R^2 が水素原子である化合物(Ii)は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、AおよびBはそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ii)は、製造法1～8で得られる化合物(Ib)を、適当な溶媒中、1～200当量の、好ましくは1～10当量の適当な塩基の存在下、 $-10^{\circ}\text{C} \sim$ 用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～24時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、N-メチルピロリドン(NMP)、ピリジン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸

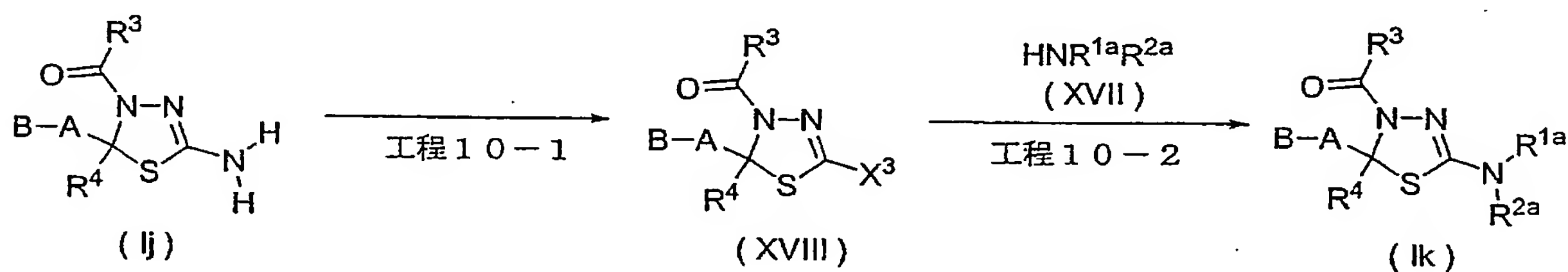
化リチウム、炭酸カリウム、ヒドラジン—水和物などがあげられる。

また別法として、化合物 (I i) は、化合物 (I b) を、適当な溶媒中、1～200当量の適当な還元剤の存在下、必要に応じて適当な添加剤の存在下、 -10°C ～ 100°C の間の温度で、5分間～24時間処理することによって製造することもできる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられ、適当な添加剤としては、例えば塩化セリウム七水和物、塩酸—酢酸ナトリウムバッファなどがあげられる。

製造法 10

化合物 (I) のうち、 R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する化合物 (I k) は、以下の工程 10-1 および 10-2 に従い製造することもできる。



[式中、 R^3 、 R^4 、AおよびBはそれぞれ前記と同義であり、 X^3 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 R^{1a} および R^{2a} は、それぞれが隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する(該複素環基は前記隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基(vii)と同義であり、該置換複素環基における置換基は前記複素環基における置換基(xii)と同義である)]

工程 10-1

化合物 (X V I I I) は、製造法 1 または 5 ~ 9 で得られる化合物 (I j) から、例えばケミカル・コミュニケーションズ (Chem. Commun.)、8 巻、8 7 3 ページ (1 9 9 8 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

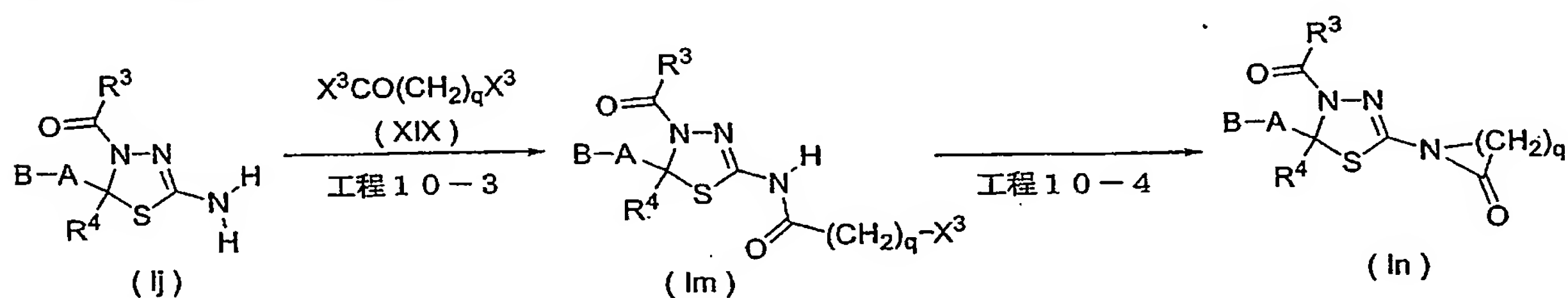
工程 1 0 - 2

化合物 (I k) は、上記工程 1 0 - 1 で得られる化合物 (X V I I I) を、無溶媒で、または反応に不活性な溶媒中、1 ~ 2 0 0 当量の、好ましくは 2 ~ 5 0 当量の化合物 (X V I I) と - 1 0 ° C ~ 2 0 0 ° C の間の温度で、5 分間 ~ 2 4 時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、ジオキサン、トルエン、キシレン、DMF、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

化合物 (V I I) は、市販品として得られるか、または新実験化学講座、1 4 巻、1 3 3 2 ページ、丸善 (1 9 7 8 年) などに記載の方法で、またはそれらに準じて得ることができる。

また別法として、化合物 (I k) のうち R^{1a} および R^{2a} が一緒になって $-CO(CH_2)_q-$ (式中、 q は 2 ~ 7 の整数を表す) である化合物 (I n) は、以下の工程 1 0 - 3 および 1 0 - 4 に従い製造することもできる。



(式中、 q 、 R^3 、 R^4 、 X^3 、A および B はそれぞれ前記と同義である)

工程 1 0 - 3

化合物 (I m) は、製造法 1 または 5 ~ 9 で得られる化合物 (I j) を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ、1 ~ 3 0 当量の適当な塩基の存在下、1 ~ 3

0当量の化合物(XIX)と、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

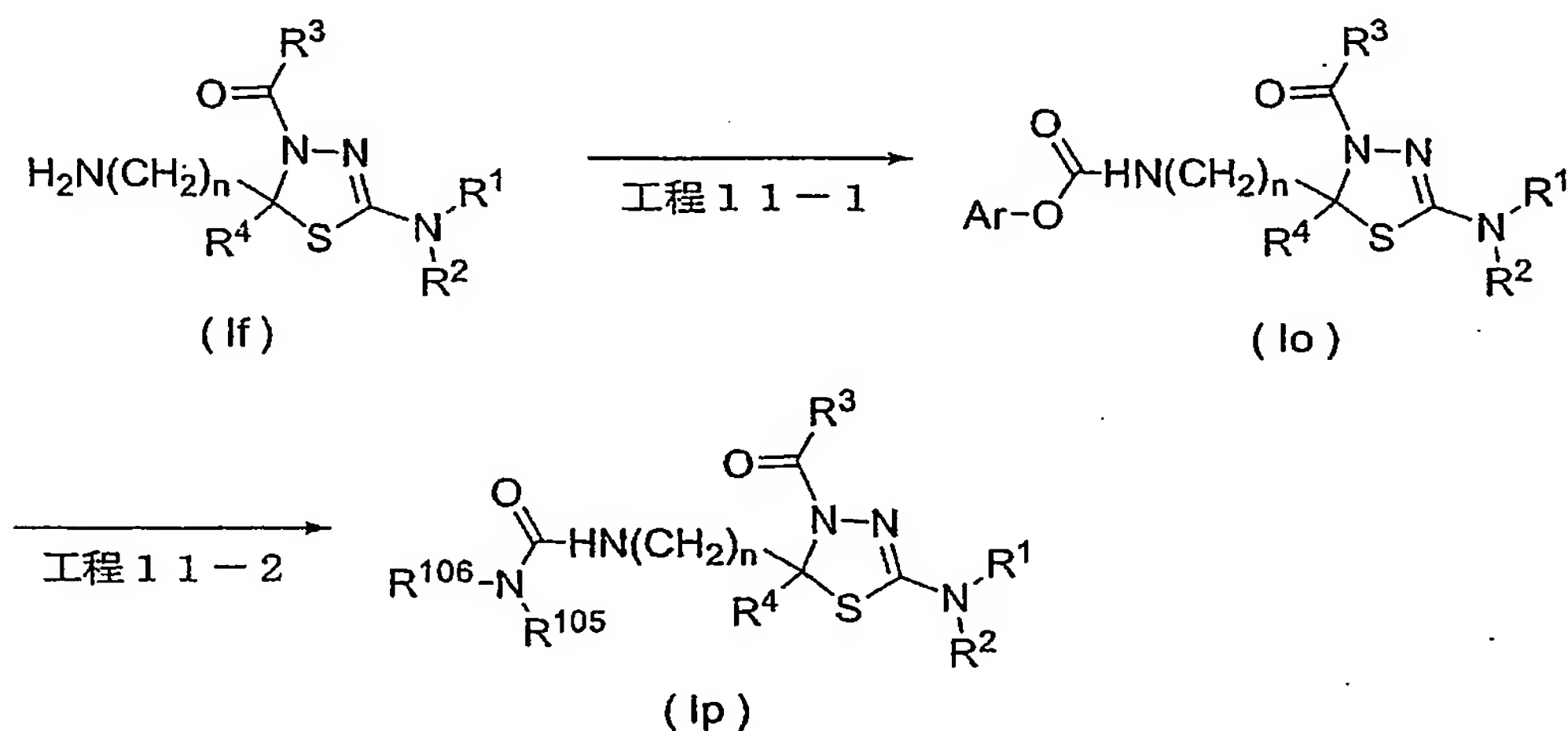
適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ピリジン、THF、DMFなどがあげられ、適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

工程10-4

化合物(I_n)は、上記工程10-3で得られる化合物(I_m)から、例えば新実験化学講座、14巻、1174ページ、丸善(1978年)などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

製造法11

化合物(I)のうち、Aが $-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、Bが $\text{NHCONR}^9\text{R}^{10}$ (式中、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ前記と同義である)または $\text{NHCONR}^{17}\text{R}^{18}$ (式中、 R^{17} 、 R^{18} はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I_p)は、以下の工程11-1および11-2に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n はそれぞれ前記と同義であり、Arはフェニル、ニトロ基が1～2個置換したフェニルまたは塩素原子が1～3個置換したフェニルを表し、 R^{105} および R^{106} はそれぞれ前記の R^9 および R^{10} または R^{17} お

よび R^{18} と同義である)

工程 11-1

化合物(I o)は、製造法1~3、5または9~10で得られる化合物(I f)を適当な溶媒中、必要に応じ、1~30当量の適当な塩基の存在下、1~30当量の $ArOCOC1$ (式中、 Ar は前記と同義である)と $-30^{\circ}C \sim$ 用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ピリジン、THF、DMFなどがあげられ、適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。また、 $ArOCOC1$ (式中、 Ar は前記と同義である)としては、例えば、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸4-ニトロフェニル、クロロギ酸2-ニトロフェニル、クロロギ酸2,4-ジニトロフェニル、クロロギ酸2,4-ジクロロフェニルなどがあげられる。

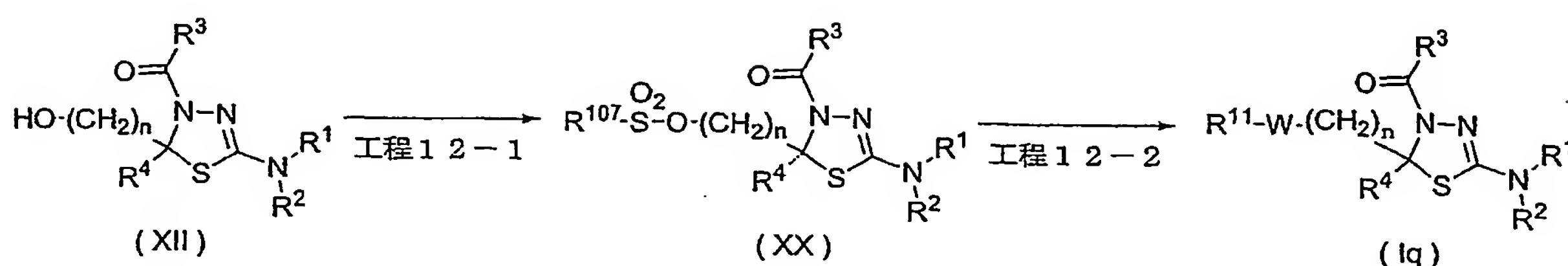
工程 11-2

化合物(I p)は、上記工程11-1で得られる化合物(I o)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ1~30当量の適当な塩基の存在下、1~200当量の化合物 $HNR^{105}R^{106}$ (式中、 R^{105} および R^{106} はそれぞれ前記と同義である)と $-30^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ピリジン、THF、DMFなどがあげられ、適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

製造法 12

化合物(I)のうち、 A が $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)であり、 B が $-WR^{11}$ (式中、 W は酸素原子または硫黄原子を表し、 R^{11} は前記と同義である)である化合物(I t)は、以下の工程に従い製造することもできる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} および n はそれぞれ前記と同義であり、 R^{107} はメチル、エチル、イソプロピル、フェニルまたは p -トルイルを表し、 W は酸素原子または硫黄原子を表す)

工程 1 2-1

化合物 (XX) は、製造法 7 で得られる化合物 (XII) を、適当な溶媒中、必要に応じ、1～30 当量の適当な塩基の存在下、1～30 当量の $R^{107}SO_2Cl$ (式中、 R^{107} は前記と同義である) または $(R^{107}SO_2)_2O$ (式中、 R^{107} は前記と同義である) と、 $-30^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ピリジン、THF、DMF などがあげられ、適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

工程 1 2-2

化合物 (Iq) は、上記工程 1 2-1 で得られる化合物 (XX) を、適当な溶媒中、必要に応じ、1～30 当量の適当な塩基の存在下、1～200 当量の $R^{11}WH$ (式中、 W および R^{11} はそれぞれ前記と同義である) と、 $-30^\circ C \sim 150^\circ C$ の間の温度で、5 分間～48 時間反応させることにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、ピリジン、THF、DMF などがあげられ、適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

化合物 (I) における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A または B に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) などに記載の方法] またはそれらに準じて行うこともできる。

また、上記の方法を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィーなどの各種クロマトグラフィーなどに付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

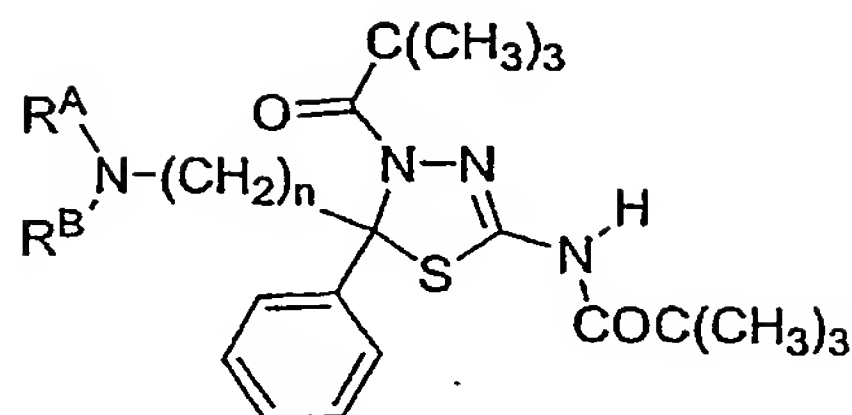
化合物 (I) の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などが存在するものもあるが、本発明は、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離すればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

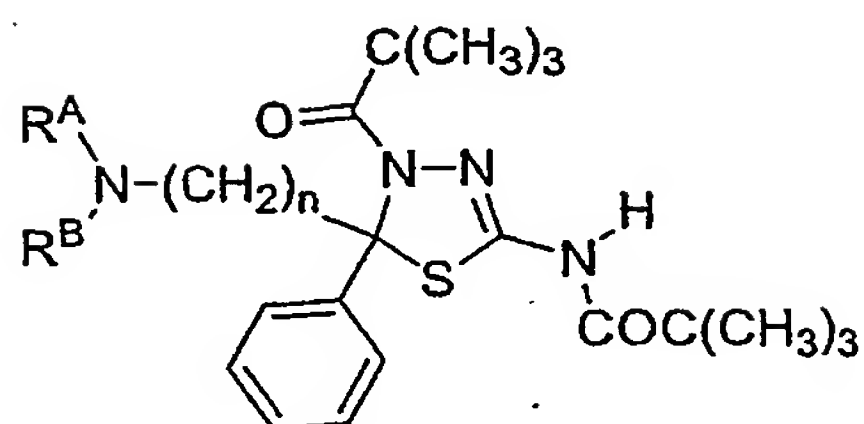
本発明によって得られる化合物 (I) の具体例 (実施例) を第1表～第8表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

第1表



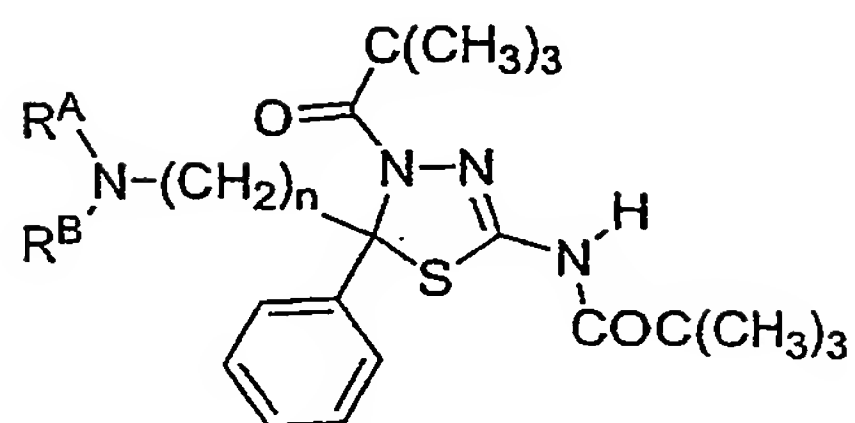
実施例 番号	化合物 番号	n	RA	RB
1	1	2		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
2	2	2	H	CH ₂ CH ₂ OH
3	3	2	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
4	4	2	H	-(CH ₂) ₂ -N
5	5	2	H	-(CH ₂) ₂ -N
6	6	2	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂
7	7	2	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
8	8	2	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
9	9	2	H	-(CH ₂) ₃ -N
10	10	2	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
11	11	2	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃
12	12	2	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
13	13	2	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
14	14	2	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
15	15	3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
16	16	3	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
17	17	3	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
18	18	3	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂

第1表続き



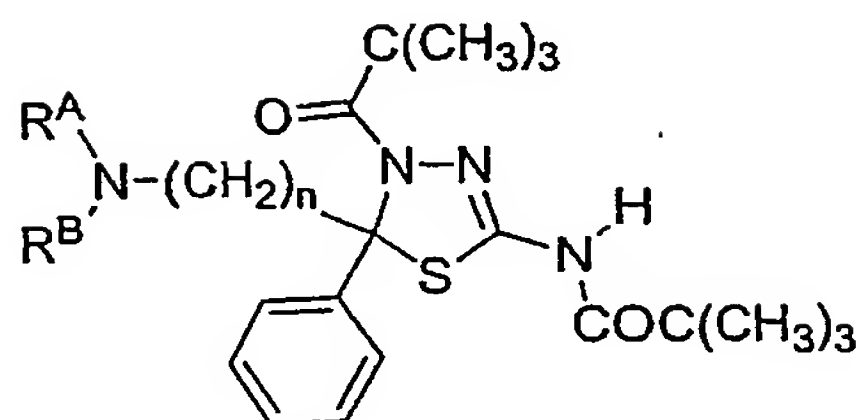
実施例 番号	化合物 番号	n	RA	RB
19	19	3	H	CH ₂ CH ₂ OH
20	20	3	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
21	21	3		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
22	22	3		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
23	23	3	H	CH ₃
24	24	3	H	CH ₂ CH ₃
25	25	3	H	CH(CH ₃) ₂
26	26	3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
27	27	3	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
28	28	3	H	
29	29	3	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
30	30	3	H	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃
31	31	3	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH
32	32	4	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
33	33	4	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
34	34	4		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂
35	35	4	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂
36	36	1	H	COCH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
37	37	1	H	COCH ₂ CH ₂ NH ₂

第1表続き



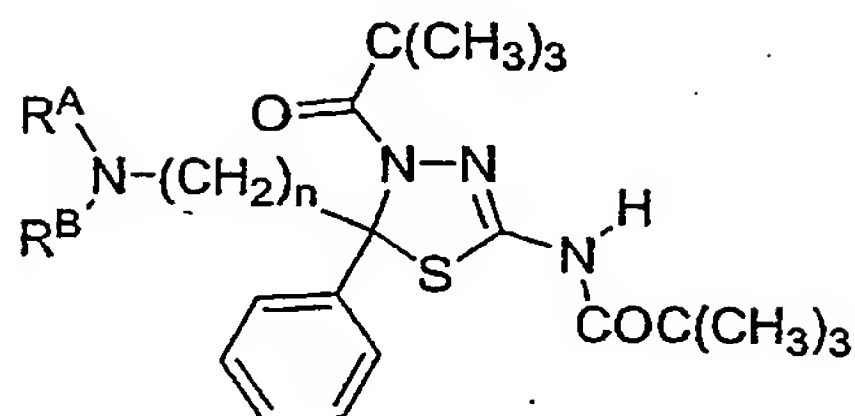
実施例 番号	化合物 番号	n	RA	RB
38	38	1	H	COCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃
39	39	1	H	
40	40	1	H	
41	41	1	H	
42	42	1	H	
42	43	1	H	
43	44	1	H	COCH ₂ N(CH ₃)COOC(CH ₃) ₃
44	45	1	H	COCH ₂ NHCH ₃
45	46	1	H	COCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
46	47	1	H	COCH ₂ NH ₂
47	48	1	H	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
48	49	1	H	COCH ₂ NHCOCH ₃
49	50	1	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
50	51	1	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

第1表続き



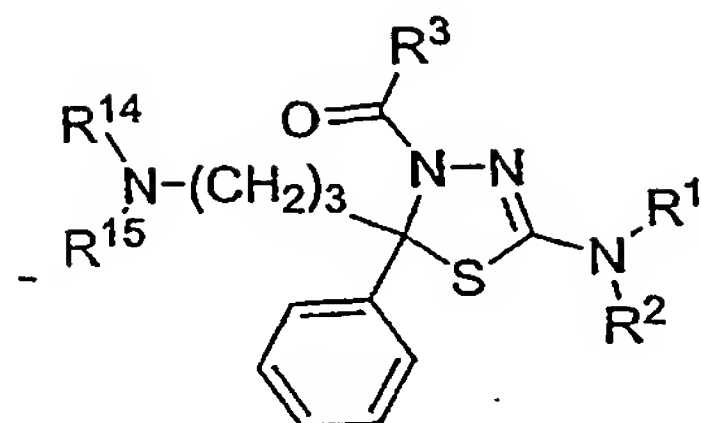
実施例 番号	化合物番 号	n	RA	RB
51	52	2	H	COCH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
52	53	2	H	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
53	54	2	H	COCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
54	55	2	H	COCH ₂ NH ₂
55	56	2	H	
56	57	2	H	
57	58	2	H	
58	59	2	H	
59	60	2	H	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
60	61	2	H	COCH ₂ N(CH ₃)COOC(CH ₃) ₃
61	62	2	H	COCH ₂ NHCH ₃
62	63	2	H	
63	64	2	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

第1表続き



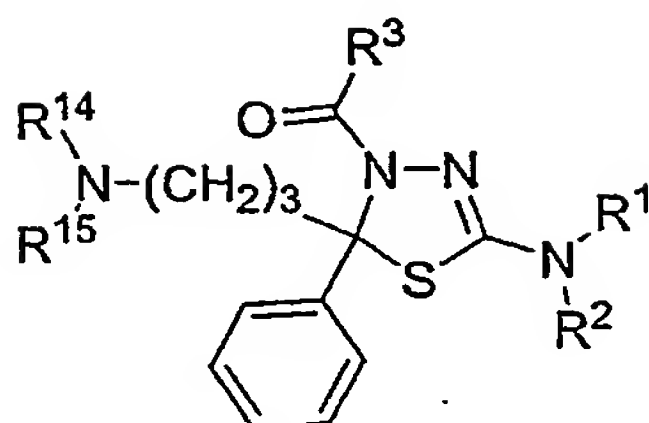
実施例 番号	化合物 番号	n	RA	RB
64	65	2	H	COCH ₂ OCH ₃
65	66	2	H	COCH ₂ NHCOCH ₃
66	67	3	H	
67	68	3	H	
68	69	3	H	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
69	70	3	H	COCH ₂ N(CH ₃)COOC(CH ₃) ₃
70	71	3	H	COCH ₂ NHCH ₃
71	72	3	H	COCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
72	73	3	H	COCH ₂ NH ₂
73	74	3	H	COCH ₃
74	75	3		CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
75	76	3	H	CH(CH ₂ OH) ₂
76	77	3	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH

第2表



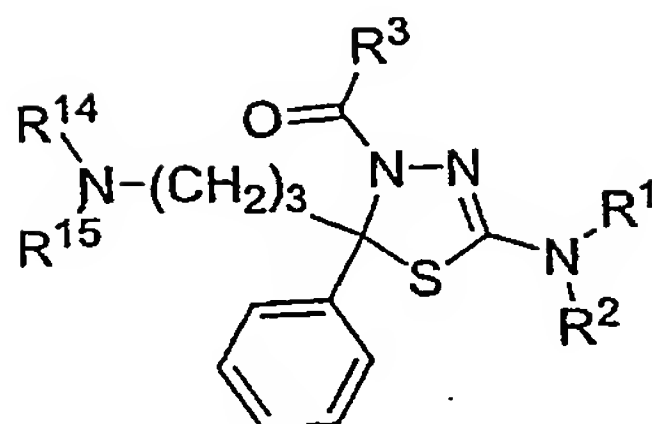
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	R ¹⁵
77	78	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH=CH ₂
78	79	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
79	80	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
80	81	H	H	C(CH ₃) ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
81	82		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
82	83		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	H	H
83	84		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH=CH ₂
84	85		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
85	86	H	H	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
86	87	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
87	88	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H
88	89		COCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
89	90		COCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
90	91		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃
91	92		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	H
92	93	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃		CH=CHCH=CH

第2表続き



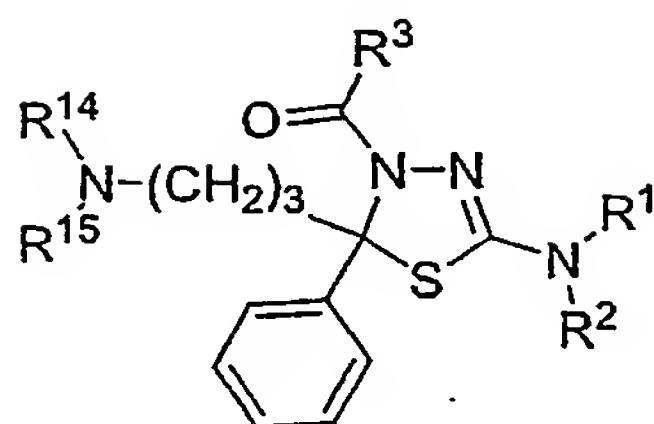
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	R ¹⁵
93	94	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH=NCH=CH	
94	95	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
95	96	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
96	97	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
97	98	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
98	99	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
99	100	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	
100	101	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COCH ₃)CH ₂ CH ₂	
101	102	H	COCH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
102	103	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
103	104	H	COC(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
104	105	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	
105	106	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂
106	107	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH
107	108	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH

第2表続き



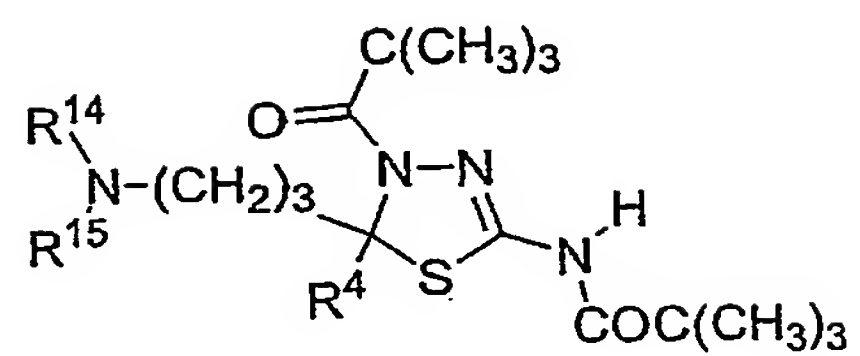
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	R ¹⁵
108	109	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
109	110	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
110	111	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
111	112	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	
112	113	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ -N
113	114	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂	
114	115	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OH
115	116	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂	
116	117		COCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
117	118	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COOC(CH ₃) ₃)CH ₂ CH ₂	
118	119	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	
119	120	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COCH(CH ₃) ₂)CH ₂ CH ₂	
120	121	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COCF ₃)CH ₂ CH ₂	
121	122	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COOCH ₃)CH ₂ CH ₂	
122	123	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(SO ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂	
123	124	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(CON(CH ₃) ₂)CH ₂ CH ₂	

第2表続き



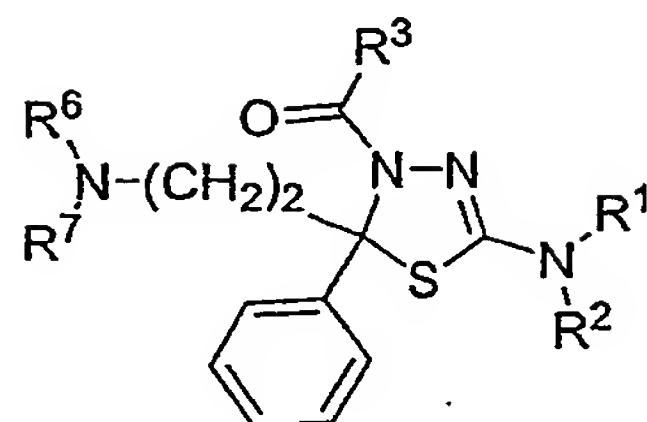
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	R ¹⁵
124	125	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	COCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
125	126	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(COCH ₂ CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂	
126	127	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	
127	128	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂	
128	129	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃		
129	130	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
130	131	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CON(CH ₂ CH ₃) ₂

第 3 表



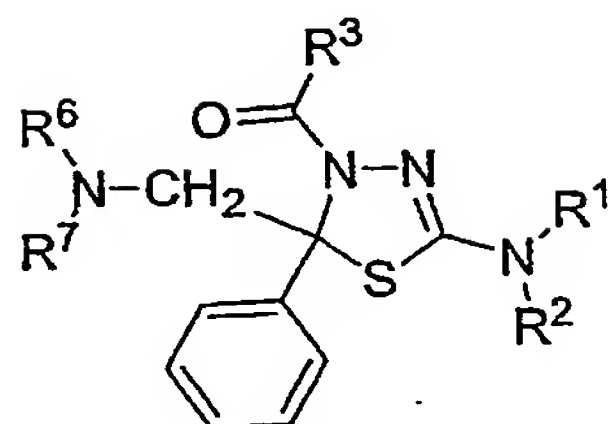
実施例 番号	化合物 番号	R ¹⁴	R ¹⁵	R ⁴
131	132	H	CH ₂ CH ₂ OH	
132	133	H	CH ₂ CH ₂ OH	
133	134	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	
134	135	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	

第 4 表



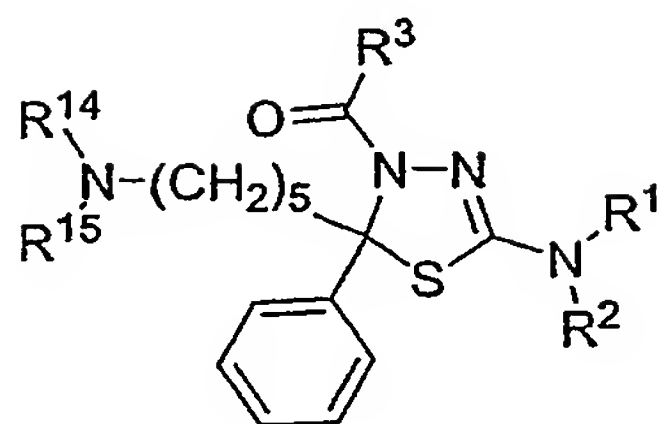
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷
135	136	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
136	137	H	H	C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
137	138		COCH ₂ CH ₂ CH ₂	C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
138	139	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
139	140	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
140	141	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
141	142	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
142	143		COCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
143	144		COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
144	145	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	

第5表



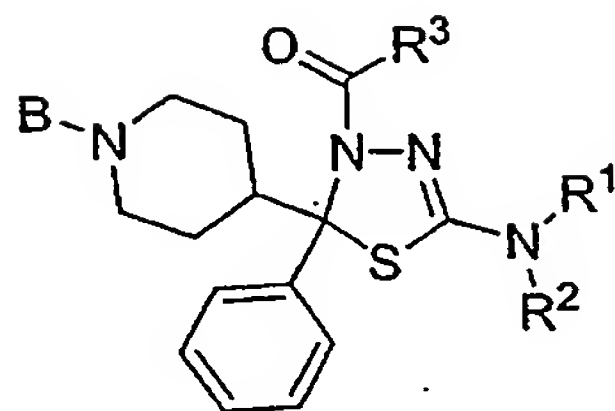
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷
145	146	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
146	147	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₃
147	148	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₂ NH ₂
148	149	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
149	150	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH
150	151	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
151	152	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
152	153	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
153	154	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃		SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
154	155	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
155	156	COCH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	H	COCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
156	157	COCH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	H	COCH ₂ NH ₂
157	158	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
158	159	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		C(CH ₃) ₃	H	COCH ₂ NH ₂

第6表



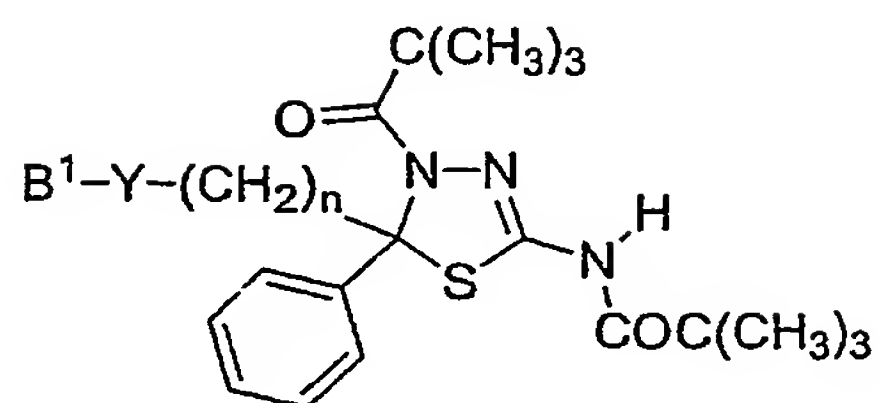
実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	R ¹⁵
159	160	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H	
160	161	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	
161	162	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
162	163	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃	

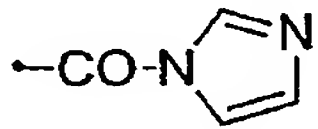
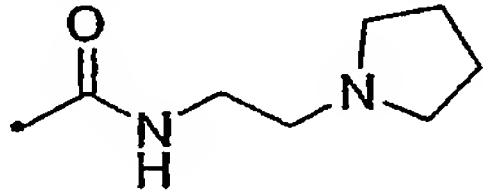
第7表



実施例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	B
163	164	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	COOC(CH ₃) ₃
164	165	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	H
165	166	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₃
166	167	H	COCH ₃	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃
167	168	H	H	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃
168	169	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	COOC(CH ₃) ₃
169	170	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	H
170	171	H	COC(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃

第8表



実施例 番号	化合物 番号	n	Y	B ¹
171	172	3	O	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
172	173	3	O	CH ₂ CH ₂ NH ₂
173	174	3	S	CH ₂ CH ₂ NH ₂
174	175	4	O	CH ₂ CH ₂ NH ₂
175	176	4	S	CH ₂ CH ₂ NH ₂
176	177	1	O	COCH ₃
177	178	1	O	
178	179	1	O	CONHCH ₂ CH ₂ OH
179	180	1	O	CONHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
180	181	1	O	
181	182	2	CH=N	OCH ₃
182	183	2	CH=N	OH

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 : ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116 細胞 (ATCC 番号 : CCL-247) を 1×10^3 個/ウェルの割合で 96 ウェルマイクロタイタープレート (ヌンク社製、167008) に分注した。該プレートを 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C 、24 時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計 100 mL/ウェルとし、さらに 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C 、72 時間培養した。この培養培地中に、XTT {3' - [1 - (フェニルアミノカルボニル) - 3, 4-テトラゾリウム] - ビス (4-メトキシ-6-ニトロ) ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (Sodium 3' - [1 - (phenylaminocarbonyl) - 3, 4-tetrazolium] - bis (4-methoxy-6-nitro) - benzenesulfonic acid hydrate)} 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を $50 \mu\text{L}$ /ウェルずつ分注した後、5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37°C 、1 時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、490 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は 50% 増殖阻害濃度 GI_{50} で示した。

GI_{50} の算出方法 : 各ウェルの 490 nm での吸光度から 655 nm での吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を 100% とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を 50% 阻害する化合物の濃度を算出し、それを GI_{50} とした。

化合物 9 は増殖阻害活性を示し、その GI_{50} 値は、 65 nmol/L であった。また、化合物 10、59、76、85、96、122、144、174 および 181 は $1 \mu\text{mol/L}$ 以下の GI_{50} 値を示した。

試験例 2 : Eg5 酵素に対する阻害試験 (1)

組換え型全長ヒト Eg5 蛋白質の調製は文献 [セル (Cell)、83 巻、11

59ページ(1995年)]を参考にして実施する。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスを*Spodoptera frugiperda*(スポドプテラ フルギペルダ)(Sf)9昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収する。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収する。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得する。

Eg5のATPase活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル(The EMBO Journal)、13巻、751ページ(1994年)、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、4884ページ(1992年)]を参考にして実施する。25 mmol/L ピペラジンN, N'-ビス(エタンスルホン酸)(PIPES)/KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス(2-アミノエチルエーテル)四酢酸(EGTA)、2 mmol/L MgCl₂、1 mmol/L ジチオトレイトール(DTT)、100 µg/mL ウシ血清アルブミン(BSA)、5 µmol/L パクリタキセル(Paclitaxel)、25 µg/L チューブリン(Tubulin)(サイトスケルトン社、カタログ番号TL238)、および200 µmol/L MESG substrate(2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド)(モレキュラープローブズ社、カタログ番号E-6646)、1 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ

(Purine nucleoside phosphorylase)(モレキュラープローブズ社、カタログ番号E-6646)にEg5部分精製標品を加えた反応溶液を調製する。段階的に希釈をした試験化合物を含む反応溶液を96ウェルプレートに分注する。酵素反応は

30℃で30分間実施する。ATPase活性の指標となる360 nmの吸光度をプレートリーダー(モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340

PC³⁸⁴) で測定する。Eg5 存在下試験化合物非存在下での吸光度を 100%、Eg5 非存在下試験化合物非存在下での吸光度を 0% として相対活性を計算し、IC₅₀ 値を算出する。

上記の試験により、化合物 (I) の Eg5 酵素に対する阻害作用が確認できる。

試験例 3 Eg5 酵素に対する阻害試験 (2)

組換え型ヒト Eg5 モータードメイン蛋白質の調製は文献[バイオケミストリー (Biochemistry)、35 巻、2365 ページ (1996 年)]を参考にして実施した。ヒト Eg5 モータードメインを発現するプラスミドを構築し、大腸菌 BL21 (DE3) へ形質転換した。形質転換体を 25°C で培養し、OD₆₀₀ が 0.74 になった時点で、終濃度 0.5 mmol/L になるようにイソプロピル-β-D-チオガラクトシドを添加した。さらに、4 時間培養後、培養液を遠心して菌体を回収した。菌体をバッファーに懸濁し、超音波破碎後、遠心により上清を回収した。上清を陽イオン交換カラムクロマトグラフィーにより精製し、部分精製標品を取得した。さらに、部分精製標品をゲルろ過カラムクロマトグラフィーにより精製し、最終精製標品を取得した。

Eg5 の ATPase 活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル (EMBO Journal)、13 巻、751 ページ (1994 年)、プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89 巻、4884 ページ (1992 年)]を参考にして実施した。次の 2 種類の溶液を用意した。25 mmol/L ピペラジン N, N' -ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl₂、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5 μmol/L パクリタキセル (Paclitaxel)、167 μg/mL ウシ血清アルブミン (BSA)、41.7 μg/mL チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号 TL238)、333 μmol/L MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボサイド) (モレキュラープローブズ社、カタログ番号 E-6646)、1.67 U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブ社、カタログ番号 E-6646) および 1.33 μ

g/mL ヒト Eg5 モータードメイン精製標品から構成される溶液 A を調製した。25 mmol/L ピペラジン N, N' -ビス (エタンスルホン酸) (PIPES) /KOH (pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス (2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2 mmol/L MgCl₂、1 mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、5 μmol/L パクリタキセル (Paclitaxel) および 2.5 mmol/L ATP から構成される溶液 B を調製した。溶液 A を 96-ウェルプレートに各ウェル 45 μL ずつ分注した。溶液 B を用いて、試験化合物を段階的に希釈した。希釈された試験化合物溶液各 30 μL を、先の 96-ウェルプレート内に分注された溶液 A と混合し、酵素反応を開始した。酵素反応は 30°C で 30 分間実施した。ATPase 活性の指標となる 360 nm での吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC³⁶⁴) で測定した。Eg5 存在下、試験化合物非存在下での吸光度を 100%、Eg5 非存在下、試験化合物非存在下の吸光度を 0% として相対活性を計算し、IC₅₀ 値を算出した。

化合物 3、9、23、29、59、73、76、83、85、88、90、96、122、144 および 181 は濃度依存的に Eg5 の ATPase 活性を阻害し、その IC₅₀ 値は 5 μmol/L 以下であった。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉な

どの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I) またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例、参考例および製剤例により、本発明を詳細に説明する。

実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、270 MHz または 300 MHz で測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例1 (化合物1)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (51.3 mg, 0.132 mmol)、酢酸 (0.0460 mL, 0.804 mmol)、モルホリン (0.0580 mL, 0.665 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (117 mg, 0.553 mmol) より、化合物 1 (55.5 mg, 91%) を得た。

APCI-MS m/z : 461 (M+H)⁺.

実施例 2 (化合物 2)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (50.3 mg, 0.129 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-アミノエタノール (0.0400 mL, 0.663 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (116 mg, 0.546 mmol) より、化合物 2 (24.5 mg, 44%) を得た。

APCI-MS m/z : 435 (M+H)⁺.

実施例 3 (化合物 3)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (50.4 mg, 0.129 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-エトキシエチルアミン (0.0680 mL, 0.648 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (121 mg, 0.572 mmol) より、化合物 3 (46.9 mg, 79%) を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 4 (化合物 4)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (51.1 mg, 0.131 mmol)、酢酸 (0.0460 mL, 0.804 mmol)、N-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.0830 mL, 0.661 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (139 mg, 0.656 mmol) より、化合物 4 (18.5 mg, 29%) を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M+H)⁺.

実施例 5 (化合物 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (53.1 mg, 0.136 mmol)、酢酸 (0.0470 mL, 0.821 mmol)、N-(2-アミノエチル)モルホリン (0.0890 mL, 0.684 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (148 mg, 0.697 mmol)

より、化合物 5 (61.2 mg, 89%) を得た。

APCI-MS m/z : 504 (M+H)⁺.

実施例 6 (化合物 6)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (52.0 mg, 0.134 mmol)、酢酸 (0.0460 mL, 0.804 mmol)、N, N-ジエチルエチレンジアミン (0.0940 mL, 0.669 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (121 mg, 0.570 mmol) より、化合物 6 (36.9 mg, 56%) を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 7 (化合物 7)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (54.5 mg, 0.140 mmol)、酢酸 (0.0800 mL, 1.40 mmol)、N-エチルエチレンジアミン (0.0740 mL, 0.703 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 0.632 mmol) より、化合物 7 (29.7 mg, 46%) を得た。

FAB-MS m/z : 462 (M+H)⁺.

実施例 8 (化合物 8)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (54.5 mg, 0.140 mmol)、酢酸 (0.0800 mL, 1.400 mmol)、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン (0.0880 mL, 0.699 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (131 mg, 0.620 mmol) より、化合物 8 (22.9 mg, 34%) を得た。

FAB-MS m/z : 476 (M+H)⁺.

実施例 9 (化合物 9)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (48.3 mg, 0.124 mmol)、酢酸 (0.0480 mL, 0.839 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン (0.0870 mL, 0.620 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (125 mg, 0.590 mmol) より、化合物 9 (49.1 mg, 77%) を得た。

APCI-MS m/z : 516 (M+H)⁺.

実施例 10 (化合物 10)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (50.7 mg, 0.130 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、3-エトキシプロピルアミン(0.0780 mL, 0.651 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(125 mg, 0.588 mmol)より、化合物

10 (54.6 mg, 88%)を得た。

APCI-MS m/z : 477 (M+H)⁺.

実施例 11 (化合物 11)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (50.9 mg, 0.131 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、3-メトキシプロピルアミン (0.0670 mL, 0.657 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(130 mg, 0.611 mmol)より、化合物 11 (48.8 mg, 81%)を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 12 (化合物 12)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (101 mg, 0.259 mmol)、酢酸(0.0900 mL, 1.57 mmol)、3-アミノ-1-プロパノール (0.100 mL, 1.31 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(248 mg, 1.17 mmol)より、化合物 12 (87.1 mg, 75%)を得た。

APCI-MS m/z : 449 (M+H)⁺.

実施例 13 (化合物 13)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (102 mg, 0.262 mmol)、酢酸(0.0900 mL, 1.57 mmol)、2-(2-アミノエトキシ)エタノール (0.131 mL, 1.31 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(243 mg, 1.15 mmol)より、化合物 13 (85.4 mg, 68%)を得た。

APCI-MS m/z : 479 (M+H)⁺.

実施例 14 (化合物 14)

参考例 4 と同様にして、参考例 3 で得られる化合物 c (50.3 mg, 0.129 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、2-メトキシエチルアミン(0.0570 mL, 0.656 mmol)

およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (119 mg, 0.561 mmol) より、化合物 1 4 (50.3 mg, 87%) を得た。

APCI-MS m/z : 449 (M+H)⁺.

実施例 1 5 (化合物 1 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (69.0 mg, 0.171 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、*n*-プロピルアミン (0.0703 mL, 0.855 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (187 mg, 0.882 mmol) より、化合物 1 5 (29.3 mg, 38%) を得た。

APCI-MS m/z : 447 (M+H)⁺.

実施例 1 6 (化合物 1 6)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (66.5 mg, 0.165 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、ジエチルアミン (0.0886 mL, 0.855 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (175 mg, 0.824 mmol) より、化合物 1 6 (47.4 mg, 62%) を得た。

APCI-MS m/z : 461 (M+H)⁺.

実施例 1 7 (化合物 1 7)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.6 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0730 mL, 1.28 mmol)、*N*-エチルエチレンジアミン (0.0670 mL, 0.636 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (114 mg, 0.537 mmol) より、化合物 1 7 (23.6 mg, 39%) を得た。

APCI-MS m/z : 476 (M+H)⁺.

実施例 1 8 (化合物 1 8)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (52.5 mg, 0.130 mmol)、酢酸 (0.0740 mL, 1.29 mmol)、*N,N*-ジエチルエチレンジアミン (0.0910 mL, 0.648 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (114 mg, 0.539 mmol) より、化合物 1 8 (50.5 mg, 77%) を得た。

APCI-MS m/z : 504 (M+H)⁺.

実施例 19 (化合物 19)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.2 mg, 0.127 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-アミノエタノール (0.0380 mL, 0.630 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (121 mg, 0.570 mmol) より、化合物 19 (20.3 mg, 36%) を得た。

APCI-MS m/z : 449 (M+H)⁺.

実施例 20 (化合物 20)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.8 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、2-エトキシエチルアミン (0.0670 mL, 0.639 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (123 mg, 0.581 mmol) より、化合物 20 (41.5 mg, 68%) を得た。

APCI-MS m/z : 477 (M+H)⁺.

実施例 21 (化合物 21)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.4 mg, 0.127 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、ピロリジン (0.0530 mL, 0.636 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (117 mg, 0.551 mmol) より、化合物 21 (55.7 mg, 96%) を得た。

APCI-MS m/z : 459 (M+H)⁺.

実施例 22 (化合物 22)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.7 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、モルホリン (0.0560 mL, 0.642 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (133 mg, 0.628 mmol) より、化合物 22 (55.2 mg, 91%) を得た。

APCI-MS m/z : 475 (M+H)⁺.

実施例 23 (化合物 23)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (57.6 mg, 0.143 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、メチルアミンの 40%メタノール溶液 (0.0838 mL, 0.855

mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(176 mg, 0.831 mmol)より、化合物 2 3 (31.4 mg, 52%)を得た。

APCI-MS m/z : 419 (M+H)⁺.

実施例 2 4 (化合物 2 4)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (58.0 mg, 0.144 mmol)、酢酸(0.0587 mL, 1.03 mmol)、エチルアミンの 70%水溶液(0.0707 mL, 0.855 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(180 mg, 0.850 mmol)より、化合物 2 4 (38.2 mg, 61%)を得た。

APCI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

実施例 2 5 (化合物 2 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (52.1 mg, 0.129 mmol)、酢酸(0.0587 mL, 1.03 mmol)、2-アミノプロパン(0.0728 mL, 0.855 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(175 mg, 0.828 mmol)より、化合物 2 5 (46.5 mg, 81%)を得た。

APCI-MS m/z : 447 (M+H)⁺.

実施例 2 6 (化合物 2 6)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (55.0 mg, 0.136 mmol)、酢酸(0.0800 mL, 1.40 mmol)、N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン(0.0880 mL, 0.699 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(137 mg, 0.646 mmol)より、化合物 2 6 (24.4 mg, 37%)を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 2 7 (化合物 2 7)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (53.5 mg, 0.133 mmol)、酢酸(0.0800 mL, 1.40 mmol)、N, N-ジメチルエチレンジアミン(0.0780 mL, 0.711 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(131 mg, 0.620 mmol)より、化合物 2 7 (40.3 mg, 64%)を得た。

APCI-MS m/z : 476 (M+H)⁺.

実施例 28 (化合物 28)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (53.3 mg, 0.132 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドン (0.0930 mL, 0.663 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (131 mg, 0.617 mmol) より、化合物 28 (56.3 mg, 80%) を得た。

APCI-MS m/z : 530 (M+H)⁺.

実施例 29 (化合物 29)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (50.7 mg, 0.126 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、3-アミノ-1-プロパノール (0.0480 mL, 0.628 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg, 0.652 mmol) より、化合物 29 (38.3 mg, 66%) を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 30 (化合物 30)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (50.6 mg, 0.125 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、N-アセチルエチレンジアミン (80.0 mg, 0.783 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 0.632 mmol) より、化合物 30 (30.3 mg, 49%) を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 31 (化合物 31)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (50.1 mg, 0.124 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、2-(2-アミノエトキシ) エタノール (0.0630 mL, 0.628 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.612 mmol) より、化合物 31 (44.6 mg, 73%) を得た。

APCI-MS m/z : 493 (M+H)⁺.

実施例 32

参考例 4 と同様にして、参考例 11 で得られた化合物 j (29.4 mg, 0.0704 mmol)、酢酸 (0.0450 mL, 0.786 mmol)、n-プロピルアミン (0.0538 mL, 0.654 mmol) およ

びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(162 mg, 0.762 mmol)より、化合物 3 2 (30.0 mg, 93%)を得た。

ESI-MS m/z : 459 (M-H)⁻.

実施例 3 3 (化合物 3 3)

参考例 4 と同様にして、参考例 1 1 で得られる化合物 j (50.8 mg, 0.122 mmol)、酢酸(0.0420 mL, 0.734 mmol)、ジエチルアミン(0.0630 mL, 0.609 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(107 mg, 0.503 mmol)より、化合物 3 3 (28.5 mg, 49%)を得た。

APCI-MS m/z : 475 (M+H)⁺.

実施例 3 4 (化合物 3 4)

参考例 4 と同様にして、参考例 1 1 で得られる化合物 j (51.0 mg, 0.122 mmol)、酢酸(0.0420 mL, 0.734 mmol)、モルホリン(0.0530 mL, 0.608 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(112 mg, 0.530 mmol)より、化合物 3 4 (48.8 mg, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 489 (M+H)⁺.

実施例 3 5 (化合物 3 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 1 1 で得られる化合物 j (45.0 mg, 0.108 mmol)、酢酸(0.0370 mL, 0.638 mmol)、N, N-ジエチルエチレンジアミン(0.0760 mL, 0.541 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(97.0 mg, 0.455 mmol)より、化合物 3 5 (23.3 mg, 42%)を得た。

APCI-MS m/z : 518 (M+H)⁺.

実施例 3 6 (化合物 3 6)

参考例 1 3 で得られた化合物 m のトリフルオロ酢酸塩(116 mg, 0.235 mmol)を DMF (4 mL)に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン(127 mg, 0.671 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(163 mg, 1.07 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.100 mL, 0.644 mmol)を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/3)で精製することにより、化合物36(93.3 mg, 75%)を得た。

APCI-MS m/z : 548 (M+H)⁺.

実施例37 (化合物37)

化合物36(79.0 mg, 0.149 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)で精製することにより、化合物37(61.0 mg, 91%)を得た。

APCI-MS m/z : 448 (M+H)⁺.

実施例38 (化合物38)

化合物37(43.6 mg, 0.0974 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(26.6 mg, 0.218 mmol)および無水酢酸(0.0368 mL, 0.389 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、化合物38(12.7 mg, 27%)を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M-H)⁻.

実施例39 (化合物39)

実施例36と同様にして、参考例13で得られる化合物mのトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン(148 mg, 0.687 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物39(140 mg, 100%)を得た。

APCI-MS m/z : 572 (M-H)⁻.

実施例 4 0 (化合物 4 0)

実施例 3 7 と同様にして、化合物 3 9 (114 mg, 0.199 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 4 0 (76.9 mg, 82%) を得た。

APCI-MS m/z 474 ($M+H$)⁺.

実施例 4 1 (化合物 4 1)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 3 で得られる化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン (130 mg, 0.686 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (209 mg, 1.35 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 4 1 (110 mg, 92%) を得た。

APCI-MS m/z : 546 ($M-H$)⁻.

実施例 4 2 (化合物 4 2 および 4 3)

実施例 3 7 と同様にして、化合物 4 1 (75.7 mg, 0.138 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 4 2 (27.9 mg, 45%) および 4 3 (25.1 mg, 41%) をジアステレオマーとして得た。

化合物 4 2 APCI-MS m/z : 448 ($M+H$)⁺.

化合物 4 3 APCI-MS m/z : 448 ($M+H$)⁺.

実施例 4 3 (化合物 4 4)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 3 で得られる化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン (138 mg, 0.727 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (209 mg, 1.35 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 4 4 (106 mg, 88%) を得た。

APCI-MS m/z : 546 ($M-H$)⁻.

実施例 4 4 (化合物 4 5)

実施例 3 7 と同様にして、化合物 4 4 (77.8 mg, 0.142 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 4 5 (61.4 mg, 97%) を得た。

APCI-MS m/z : 448 (M+H)⁺.

実施例 4 5 (化合物 4 6)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 3 で得られる化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (121 mg, 0.688 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (209 mg, 1.35 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 4 6 (58.9 mg, 51%) を得た。

APCI-MS m/z : 532 (M-H)⁻.

実施例 4 6 (化合物 4 7)

実施例 3 7 と同様にして、化合物 4 6 (39.8 mg, 0.0750 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 4 7 (36.6 mg, 100%) を得た。

APCI-MS m/z : 434 (M+H)⁺.

実施例 4 7 (化合物 4 8)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 3 で得られる化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (107 mg, 0.218 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (80.1 mg, 0.777 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (209 mg, 1.35 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 4 8 (68.7 mg, 68%) を得た。

APCI-MS m/z : 460 (M-H)⁻.

実施例 4 8 (化合物 4 9)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 3 で得られる化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (101 mg, 0.206 mmol)、N-アセチルグリシン (112 mg, 0.956 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (215 mg, 1.40 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 4 9 (87.1 mg, 89%) を得た。

APCI-MS m/z : 474 (M-H)⁻.

実施例 4 9 (化合物 5 0)

実施例 36 と同様にして、参考例 13 で得られた化合物 m のトリフルオロ酢酸塩 (107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-γ-アミノ酪酸 (129 mg, 0.633 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (209 mg, 1.35 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 50 (44.4 mg, 36%) を得た。

実施例 50 (化合物 51)

実施例 40 と同様にして、実施例 49 で得られた化合物 50 (36.0 mg, 0.0640 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.3 mL) より、化合物 51 (18.0 mg, 61%) を得た。
APCI-MS m/z: 462 (M+H)⁺.

実施例 51 (化合物 52)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (105 mg, 0.208 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン (122 mg, 0.643 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (169 mg, 1.10 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 52 (87.5 mg, 75%) を得た。

APCI-MS m/z: 562 (M+H)⁺.

実施例 52 (化合物 53)

実施例 37 と同様にして、実施例 51 で得られた化合物 52 (67.9 mg, 0.121 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 53 のトリフルオロ酢酸塩 (59.7 mg, 86%) を得た。

APCI-MS m/z: 462 (M+H)⁺.

実施例 53 (化合物 54)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (103 mg, 0.203 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (116 mg, 0.664 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (190 mg, 1.23 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 54 (80.5 mg, 72%) を得た。

APCI-MS m/z : 548 (M+H)⁺.

実施例 5 4 (化合物 5 5)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 5 3 で得られた化合物 5 4 (67.6 mg, 0.123 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 5 5 (52.0 mg, 94%) を得た。

APCI-MS m/z : 448 (M+H)⁺.

実施例 5 5 (化合物 5 6)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 5 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (101 mg, 0.201 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン (128 mg, 0.678 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (168 mg, 1.08 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 5 6 (66.3 mg, 59%) を得た。

APCI-MS m/z : 560 (M-H)⁻.

実施例 5 6 (化合物 5 7)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 5 5 で得られた化合物 5 6 (54.3 mg, 0.0970 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 5 7 (37.2 mg, 83%) を得た。

APCI-MS m/z : 462 (M+H)⁺.

実施例 5 7 (化合物 5 8)

実施例 3 6 と同様にして、参考例 1 5 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (102 mg, 0.202 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン (140 mg, 0.651 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (173 mg, 1.11 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 5 8 (94.7 mg, 82%) を得た。

APCI-MS m/z : 588 (M+H)⁺.

実施例 5 8 (化合物 5 9)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 5 7 で得られた化合物 5 8 (70.5 mg, 0.120 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 5 9 (51.2 mg, 88%) を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M+H)⁺.

実施例 59 (化合物 60)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (104 mg, 0.206 mmol)、N, N-ジメチルグリシン (73.3 mg, 0.711 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (183 mg, 1.18 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 60 (76.4 mg, 78%) を得た。

APCI-MS m/z : 476 (M+H)⁺.

実施例 60 (化合物 61)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (102 mg, 0.202 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン (122 mg, 0.645 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (165 mg, 1.06 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 61 (75.4 mg, 66%) を得た。

APCI-MS m/z : 562 (M+H)⁺.

実施例 61 (化合物 62)

実施例 37 と同様にして、実施例 60 で得られた化合物 61 (61.8 mg, 0.110 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 62 (45.9 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z : 462 (M+H)⁺.

実施例 62 (化合物 63)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩 (103 mg, 0.204 mmol)、3-ピペリジノプロピオン酸 (103 mg, 0.656 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg, 1.28 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 63 (75.1 mg, 69%) を得た。

APCI-MS m/z : 530 (M+H)⁺.

実施例 63 (化合物 64)

実施例 36 と同様にして、参考例 15 で得られた化合物 o のトリフルオロ酢酸塩

(102 mg, 0.202 mmol)、N, N-ジメチル-γ-アミノ酪酸(119 mg, 0.710 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(178 mg, 1.15 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物64(61.3 mg, 60%)を得た。

APCI-MS m/z: 504 (M+H)⁺.

実施例64 (化合物65)

実施例36と同様にして、参考例15で得られた化合物oのトリフルオロ酢酸塩(103 mg, 0.205 mmol)、メトキシ酢酸(0.0500 mL, 0.652 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(192 mg, 1.24 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物65(63.8 mg, 67%)を得た。

APCI-MS m/z: 463 (M+H)⁺.

実施例65 (化合物66)

実施例36と同様にして、参考例15で得られた化合物oのトリフルオロ酢酸塩(113 mg, 0.224 mmol)、N-アセチルグリシン(101 mg, 0.858 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.37 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物66(71.5 mg, 65%)を得た。

APCI-MS m/z: 488 (M-H)⁻.

実施例66 (化合物67)

実施例36と同様にして、参考例18で得られた化合物rの塩酸塩(77.0 mg, 0.175 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン(108 mg, 0.502 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(187 mg, 1.21 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物67(108 mg, 100%)を得た。

APCI-MS m/z: 602 (M+H)⁺.

実施例67 (化合物68)

実施例 37 と同様にして、実施例 66 で得られた化合物 67 (91.6 mg, 0.152 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 68 (70.9 mg, 93%) を得た。

APCI-MS m/z : 502 (M+H)⁺.

実施例 68 (化合物 69)

実施例 36 と同様にして、参考例 18 で得られた化合物 r の塩酸塩 (74.4 mg, 0.152 mmol)、N, N-ジメチルグリシン (94.9 mg, 0.920 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (204 mg, 1.32 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 69 (81.5 mg, 100%) を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 69 (化合物 70)

実施例 36 と同様にして、参考例 18 で得られた化合物 r の塩酸塩 (75.8 mg, 0.172 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン (95.0 mg, 0.502 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (198 mg, 1.28 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 70 (103 mg, 100%) を得た。

APCI-MS m/z : 576 (M+H)⁺.

実施例 70 (化合物 71)

実施例 37 と同様にして、実施例 69 で得られた化合物 70 (86.2 mg, 0.150 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 71 (64.0 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z : 476 (M+H)⁺.

実施例 71 (化合物 72)

実施例 36 と同様にして、参考例 18 で得られた化合物 r の塩酸塩 (76.8 mg, 0.174 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (97.7 mg, 0.558 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (187 mg, 1.21 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol)

より、化合物 7 2 (96.9 mg, 99%) を得た。

APCI-MS m/z : 562 (M+H)⁺.

実施例 7 2 (化合物 7 3)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 7 1 で得られた化合物 7 2 (80.9 mg, 0.144 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 7 3 (61.1 mg, 92%) を得た。

APCI-MS m/z : 462 (M+H)⁺.

実施例 7 3 (化合物 7 4)

実施例 3 8 と同様にして、参考例 1 8 で得られた化合物 r の塩酸塩 (50.3 mg, 0.114 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (33.7 mg, 0.276 mmol) および無水酢酸 (0.0500 mL, 0.529 mmol) より、化合物 7 4 (45.6 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z : 447 (M+H)⁺.

実施例 7 4 (化合物 7 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (51.3 mg, 0.127 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.769 mmol)、1-メチルピペラジン (0.0710 mL, 0.635 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (119 mg, 0.563 mmol) より、化合物 7 5 (52.4 mg, 85%) を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M+H)⁺.

実施例 7 5 (化合物 7 6)

参考例 4 と同様にして、実施例 8 で得られる化合物 g (86.0 mg, 0.213 mmol)、酢酸 (0.0730 mL, 1.28 mmol)、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール (100 mg, 1.102 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (202 mg, 0.952 mmol) より、化合物 7 6 (18.0 mg, 18%) を得た。

APCI-MS m/z : 479 (M+H)⁺.

実施例 7 6 (化合物 7 7)

参考例 4 と同様にして、実施例 8 で得られる化合物 g (81.4 mg, 0.202 mmol)、酢酸 (0.0730 mL, 1.28 mmol)、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール (88.2 mg, 0.968 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (202 mg, 0.952 mmol)

より、化合物 77 (21.9 mg, 23%)を得た。

APCI-MS m/z : 479 (M+H)⁺.

実施例 77 (化合物 78)

工程 1

N-tert-ブトキシカルボニル- γ -アミノブチル酸(10 g, 49.2 mmol)を THF (100 mL)に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール(14.3 g, 59.0 mmol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(6.2 g, 64.0 mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)プロパン(9.55 g, 80%)を得た。

APCI-MS m/z : 247 (M+H)⁺.

工程 2

上記で得られた 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)プロパンを THF (300 mL)に溶解した。この溶液に、-10°Cでイソプロピルマグネシウムクロライドの 2.0 mol/L THF 溶液 (18.4 mL, 36.8 mmol)を加え、同温度で 15 分間攪拌した。次いで、フェニルマグネシウムクロライドの 2.0 mol/L THF 溶液(21.3 mL, 42.7 mmol)を-10°Cで加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸(5.6 mL)を加え減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1→4/1)で精製することにより、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチロフェノン(3.95 g, 39%)を得た。

APCI-MS m/z : 264 (M+H)⁺.

工程 3

上記で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチロフェノンを

メタノール(80 mL)および蒸留水(20 mL)の混合溶媒に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(3.80 g, 30.0 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサノジエチルエーテルでリソラリーすることにより、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチロフェノン=チオセミカルバゾン(3.86 g, 76%)を得た。

APCI-MSm/z: 337 (M+H)⁺.

工程 4

上記で得られた4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチロフェノン=チオセミカルバゾン(1.69 g, 5.02 mmol)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、ピリジン(3.30 mL, 40.2 mmol)および塩化トリメチルアセチル(3.1 mL, 25.1 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、室温で1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、参考例17に記載の化合物 q (2.02 g, 80%)を得た。

APCI-MSm/z: 505 (M+H)⁺.

工程 5

上記で得られた化合物 q (0.674 g, 1.34 mmol)を4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(20 mL)に溶解した。室温で30分間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでリソラリーすることにより、参考例18に記載の化合物 r の塩酸塩(574 mg, 98%)を得た。

ESI-MS m/z: 405 (M+H)⁺.

工程 6

上記で得られた化合物 r の塩酸塩(450 mg, 1.02 mmol)にジクロロメタン(40 mL)およびトリエチルアミン(2.5 mL, 17.7 mmol)を加え攪拌した。次いで、2-クロロ-1-エタンスルホニルクロライド(0.74 mL, 7.07 mmol)を加え、室温で30分

間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2→1/1)で精製することにより、化合物 78 (169 mg, 34%)を得た。

APCI-MS m/z : 495 (M+H)⁺.

実施例 78 (化合物 79)

実施例 77 で得られる化合物 78 (490 mg, 0.991 mmol)をアセトニトリル(5 mL)、メタノール(5 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(808 mg, 9.91 mmol)を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=90/10/0.1)で精製した。得られた粗生成物を 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(20 mL)およびジエチルエーテルでリンスリーすることにより化合物 79 (206 mg, 36%)を塩酸塩として得た。

APCI-MS m/z : 540 (M+H)⁺.

実施例 79 (化合物 80)

実施例 77 で得られる化合物 78 (505 mg, 1.02 mmol)を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液(100 mL)に溶解し、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=6/1/0.35)で精製した。得られた無色粉末を 10% 塩化水素-メタノール溶液(10 mL)に溶解し、ジエチルエーテル(50 mL)を加え、生じた結晶を濾取し、乾燥することにより、化合物 80 (235 mg, 43%)を得た。

APCI-MS m/z : 512 (M+H)⁺.

実施例 80 (化合物 81)

参考例 17 で得られる化合物 q (0.81 g, 1.60 mmol)を *tert*-ブタノール(35 mL)に溶解し、1 mol/L 塩酸-1 mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液(pH=3, 12 mL)および水素化ホウ素ナトリウム(0.60 g, 16.0 mmol)を加え、60°Cで 15 分間攪拌し

た。反応液に酢酸(2.7 mL)を加え、減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/1)で精製することにより、化合物 8 1 (323 mg, 48%)を得た。

APCI-MS m/z : 421 (M+H)⁺.

実施例 8 1 (化合物 8 2)

実施例 8 0 で得られた化合物 8 1 (323 mg, 0.768 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、ピリジン(0.230 mL, 2.69 mmol)および5-ブロモバレリルクロライド(0.206 mL, 1.54 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジメチルスルホキシド(DMSO)(10 mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(0.315 mg, 3.84 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、化合物 8 2 (0.386 g, 99%)を得た。

APCI-MS m/z : 503 (M+H)⁺.

実施例 8 2 (化合物 8 3)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、実施例 8 1 で得られた化合物 8 2 (0.386 g, 0.768 mmol)および4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)より、化合物 8 3 (0.217 g, 64%)を得た。

APCI-MS m/z : 403 (M+H)⁺.

実施例 8 3 (化合物 8 4)

実施例 7 7 の工程 6 と同様にして、実施例 8 2 で得られた化合物 8 3 (185 mg, 0.417 mmol)、トリエチルアミン(0.290 mL, 2.11 mmol)および2-クロロ-1-エタンスルホニルクロライド(0.066 mL, 0.632 mmol)より、化合物 8 4 (0.205 mg, 99%)を得た。

APCI-MS m/z : 493 (M+H)⁺.

実施例 8 4 (化合物 8 5)

実施例 7 8 と同様にして、実施例 8 3 で得られた化合物 8 4 (0.205 mg, 0.417 mmol) およびジメチルアミン塩酸塩 (0.348 g, 4.26 mmol) より、化合物 8 5 (0.177 mg, 77%) を得た。

APCI-MS m/z : 538 (M+H)⁺.

実施例 8 5 (化合物 8 6)

実施例 7 7 の工程 3 で得られた 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチロフェノン=チオセミカルバゾン (0.968 mg, 4.09 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、ピリジン (1.7 mL, 20.5 mmol) および無水酢酸 (1.9 mL, 20.5 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (30 mL) およびヒドラジン・1 水和物 (20 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルでリンスすることにより、化合物 8 6 (0.910 mg, 59%) を得た。

APCI-MS m/z : 379 (M+H)⁺.

実施例 8 6 (化合物 8 7)

実施例 8 5 で得られた化合物 8 6 (0.334 g, 0.883 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ピリジン (0.376 mL, 4.41 mmol) および塩化トリメチルアセチル (0.326 mL, 2.65 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に塩酸を加え、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2→1/1) で精製することにより、化合物 8 7 (0.327 g, 80%) を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 8 7 (化合物 8 8)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、実施例 8 6 で得られた化合物 8 7 (327 mg, 0.707 mmol) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液より、化合物 8 8 (214 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (s, 9H), 2.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 7.21-7.45 (m, 5H).

APCI-MS m/z : 363 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 8 8 (化合物 8 9)

実施例 8 5 で得られた化合物 8 6 (299 mg, 0.790 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、ピリジン (0.202 mL, 2.37 mmol) および 4-ブロモブチリルクロライド (0.230 mL, 1.98 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。次いで、残渣を DMSO (3 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (0.324 mg, 3.95 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1→2/3) で精製することにより、化合物 8 9 (0.265g, 75%) を得た。

APCI-MS m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 8 9 (化合物 9 0)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、実施例 8 8 で得られた化合物 8 9 (0.265 g, 0.593 mmol) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) より、化合物 9 0 (0.195 g, 86%) を得た。

APCI-MS m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 9 0 (化合物 9 1)

実施例 8 1 と同様にして、実施例 8 5 で得られた化合物 8 6 (274 mg, 0.724 mmol)、ピリジン (0.185 mL, 2.17 mmol)、5-ブロモバレリルクロライド (0.242 mL,

1.81 mmol)および酢酸ナトリウム(0.324 mg, 3.95 mmol)より、化合物 9 1 (0.267 g, 80%)を得た。

APCI-MS m/z : 461 (M+H)⁺.

実施例 9 1 (化合物 9 2)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、実施例 9 0 で得られた化合物 9 1 (0.267 g, 0.580 mmol)および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)より、化合物 9 2 (0.181 g, 79%)を得た。

APCI-MS m/z : 361 (M+H)⁺.

実施例 9 2 (化合物 9 3)

ピロール(0.0153 mL, 0.221 mmol)をDMF (1 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(11.1 mg, 0.278 mmol)を加え、0°Cに冷却した。次いで、参考例 1 9 で得られた化合物 s (30.5 mg, 0.0631 mmol)を加え、室温で 1 4 時間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1)で精製することにより、化合物 9 3 (0.0054 g, 19%)を得た。

APCI-MS m/z : 455 (M+H)⁺.

実施例 9 3 (化合物 9 4)

実施例 9 2 と同様にして、参考例 1 9 で得られた化合物 s (33.2 mg, 0.0686 mmol)、イミダゾール(19.1 mg, 2.81 mmol)および水素化ナトリウム(11.1 mg, 0.278 mmol)、より、化合物 9 4 (12.4 mg, 40%)を得た。

APCI-MS m/z : 456 (M+H)⁺.

実施例 9 4 (化合物 9 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (50.0 mg, 0.124 mmol)、酢酸(0.090 mL, 1.57 mmol)、2-ピコリルアミン(0.0650 mL, 0.968 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(116 mg, 0.547 mmol)より、化合物 9 5 (42.5 mg, 69%)を得た。

APCI-MS m/z : 496 (M+H)⁺.

実施例 9 5 (化合物 9 6)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (50.6 mg, 0.125 mmol)、酢酸 (0.0450 mL, 0.786 mmol)、3-ピコリルアミン (0.0650 mL, 0.968 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (128 mg, 0.603 mmol) より、化合物 9 6 (56.0 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z : 496 (M+H)⁺.

実施例 9 6 (化合物 9 7)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (100 mg, 0.248 mmol)、酢酸 (0.090 mL, 1.572 mmol)、(S)-(1)-1-フェニルエチルアミン (150 mg, 1.24 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (210 mg, 0.992 mmol) より、化合物 9 7 (50 mg, 40%) を得た。

APCI-MS m/z : 509 (M+H)⁺.

実施例 9 7 (化合物 9 8)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (101 mg, 0.250 mmol)、酢酸 (0.0900 mL, 1.57 mmol)、3-アミノピリジン (138 mg, 1.47 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (214 mg, 1.01 mmol) より、化合物 9 8 (96.7 mg, 80%) を得た。

APCI-MS m/z : 425 (M+H)⁺.

実施例 9 8 (化合物 9 9)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (102 mg, 0.253 mmol)、酢酸 (0.090 mL, 1.572 mmol)、4-(アミノメチル)ピリジン (136 mg, 1.26 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (214 mg, 1.01 mmol) より、化合物 9 9 (96.8 mg, 77%) を得た。

APCI-MS m/z : 496 (M+H)⁺.

実施例 9 9 (化合物 1 0 0)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (490 mg, 1.21 mmol)、酢

酸(0.420 mL, 7.34 mmol)、ピペラジーン-2-オン(606 mg, 6.05 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.02 g, 4.84 mmol)より、化合物100(563 mg, 95%)を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M+H)⁺.

実施例100 (化合物101)

参考例4と同様にして、参考例8で得られた化合物g(100 mg, 0.248 mmol)、酢酸(0.0900 mL, 1.57 mmol)、1-アセチルピペラジーン(159 mg, 1.24 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(210 mg, 0.992 mmol)より、化合物101(110 mg, 85%)を得た。

APCI-MS m/z : 516 (M+H)⁺.

実施例101 (化合物102)

参考例4と同様にして、参考例22で得られた化合物v(0.249 g, 0.663 mmol)、酢酸(0.240 mL, 4.20 mmol)、ジエチルアミン(0.243 g, 3.32 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.562 g, 2.65 mmol)より、化合物102(0.236 g, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

実施例102 (化合物103)

実施例101で得られた化合物102(34.3 mg, 0.0793 mmol)をメタノール(0.5 mL)に溶解し、塩化セリウム(III)・7水和物(29.5 mg, 0.0793 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(30.0 mg, 0.793 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製することにより、化合物103(15.1 mg, 52%)を得た。

実施例103 (化合物104)

実施例102で得られた化合物103(15.1 mg, 0.0415 mmol)をジクロロメタン(0.5 mL)に溶解し、0°Cに冷却した。この溶液に、ピリジン(0.0128 mL, 0.150 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.014 mL, 0.125 mmol)を加え、室温で15時間攪

拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=90/10)で精製することにより、化合物 104 (9.20 mg, 50%)を得た。

AP-MS m/z : 447 ($M+H$)⁺.

実施例 104 (化合物 105)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (50.1 mg, 0.124 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.785 mmol)、4-エチルアミノメチルピリジン(84.4 mg, 0.620 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(105 mg, 0.496 mmol)より、化合物 105 (51.4 mg, 79%)を得た。

AP-MS m/z : 524 ($M+H$)⁺.

実施例 105 (化合物 106)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0502 g, 0.124 mmol)、酢酸(0.045 mL, 0.786 mmol)、N-エチルイソプロピルアミン(0.0542 g, 0.622 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.105 g, 0.496 mmol)より、化合物 106 (0.0435 g, 74%)を得た。

APCI-MS m/z : 475 ($M+H$)⁺.

実施例 106 (化合物 107)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0710 g, 0.176 mmol)、酢酸(0.062 mL, 1.08 mmol)、2-(エチルアミノ)エタノール(0.0784 g, 0.880 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.149 g, 0.704 mmol)より、化合物 107 (0.0572 g, 68%)を得た。

APCI-MS m/z : 477 ($M+H$)⁺.

実施例 107 (化合物 108)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0750 g, 0.186 mmol)、酢酸(0.065 mL, 1.13 mmol)、ジエタノールアミン(0.0978 g, 0.930 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.158 g, 0.774 mmol)より、化合物 10

8 (0.0708 g, 77%)を得た。

APCI-MS m/z : 493 (M+H)⁺.

実施例 108 (化合物 109)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0985 g, 0.244 mmol)、酢酸 (0.090 mL, 1.57 mmol)、シクロプロピルアミン (0.0700 g, 1.22 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.207 g, 0.976 mmol) より、化合物 109 (0.0772 g, 71%)を得た。

APCI-MS m/z : 445 (M+1)⁺.

実施例 109 (化合物 110)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0516 g, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0450 mL, 0.785 mmol)、ジメチルアミノエチルメチルアミン (0.0654 g, 0.640 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.109 g, 0.512 mmol) より、化合物 110 (0.0523 g, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 110 (化合物 111)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0507 g, 0.126 mmol)、酢酸 (0.045 mL, 0.786 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.0637 g, 0.630 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.107 g, 0.504 mmol) より、化合物 111 (0.0133 g, 22%)を得た。

APCI-MS m/z : 489 (M+H)⁺.

実施例 111 (化合物 112)

実施例 108 で得られた化合物 109 (0.0452 g, 0.102 mmol) をジクロロエタン (2.0 mL) に溶解し、アセトアルデヒド (0.0225 g, 0.51 mmol)、酢酸 (0.038 mL, 0.664 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.152 g, 0.717 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) および水 (3 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィ

ー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物 1 1 2 (0.0283 g, 59%)を得た。

APCI-MS m/z : 473 (M+H)⁺.

実施例 1 1 2 (化合物 1 1 3)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0760 g, 0.188 mmol)、酢酸(0.065 mL, 1.14 mmol)、4-(2-アミノエチル) モルホリン(0.122 g, 0.937 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.159 g, 0.752 mmol)より、化合物 1 1 3 (0.0673 g, 69%)を得た。

APCI-MS m/z : 518 (M+H)⁺.

実施例 1 1 3 (化合物 1 1 4)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0750 g, 0.186 mmol)、酢酸(0.065 mL, 1.14 mmol)、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン(0.121 g, 0.930 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.157 g, 0.744 mmol)より、化合物 1 1 4 (0.0702 g, 73%)を得た。

APCI-MS m/z : 518 (M+H)⁺.

実施例 1 1 4 (化合物 1 1 5)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0748 g, 0.185 mmol)、酢酸(0.065 mL, 1.14 mmol)、2-(イソプロピルアミノ) エタノール (0.0954 g, 0.925 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.157 g, 0.740 mmol)より、化合物 1 1 5 (0.0626 g, 69%)を得た。

APCI-MS m/z : 491 (M+H)⁺.

実施例 1 1 5 (化合物 1 1 6)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.0760 g, 0.188 mmol)、酢酸(0.065 mL, 1.14 mmol)、1-メチルホモピペラジン (0.102 g, 0.940 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.159 g, 0.752 mmol)より、化合物 1 1 6 (0.0597 g, 63%)を得た。

APCI-MS m/z : 502 (M+H)⁺.

実施例 1 1 6 (化合物 1 1 7)

実施例 8 1 と同様にして、実施例 1 0 2 で得られた化合物 1 0 3 (0.0421 g, 0.116 mmol)、ピリジン(0.0135 mL, 0.167 mmol)、4-ブロモブチリルクロライド (0.0161 mL, 0.139 mmol) および酢酸ナトリウム (0.324 mg, 3.95 mmol) より、化合物 1 1 7 (0.0108 g, 22%) を得た。

APCI-MS m/z : 431 ($M+1$)⁺.

実施例 1 1 7 (化合物 1 1 8)

参考例 4 と同様にして、参考例 8 で得られる化合物 g (0.691 g, 1.70 mmol)、酢酸(0.600 mL, 10.5 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.58 g, 8.48 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.44 g, 6.79 mmol) より、化合物 1 1 8 (0.975 g, 99%) を得た。

APCI-MS m/z : 574 ($M+H$)⁺.

実施例 1 1 8 (化合物 1 1 9)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 1 1 7 で得られた化合物 1 1 8 (0.975 g, 1.70 mmol)、トリフルオロ酢酸(20 mL) およびジクロロメタン(30 mL) より、化合物 1 1 9 (0.749 g, 93%) を得た。

APCI-MS m/z : 474 ($M+H$)⁺.

実施例 1 1 9 (化合物 1 2 0)

実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.051 g, 0.108 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解した。次いで、ピリジン(0.0175 mL, 0.216 mmol) および塩化イソブチリル(0.0137 mL, 0.130 mmol) を 0°C で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸および水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 1 2 0 (0.0475 g, 81%) を得た。

APCI-MS m/z : 544 ($M+H$)⁺.

実施例 1 2 0 (化合物 1 2 1)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.0508 g, 0.107 mmol)、ピリジン(0.0173 mL, 0.214 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(0.0181 mL, 0.128 mmol)より、化合物 1 2 1 (0.0471 g, 77%)を得た。

APCI-MS m/z : 570 (M+H)⁺.

実施例 1 2 1 (化合物 1 2 2)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.0527 g, 0.111 mmol)、トリエチルアミン(0.0311 mL, 0.223 mmol)およびクロロギ酸メチル(0.0103 mL, 0.133 mmol)より、化合物 1 2 2 (0.0912 g, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 532 (M+H)⁺.

実施例 1 2 2 (化合物 1 2 3)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.0519 g, 0.111 mmol)、ピリジン(0.0178 mL, 0.220 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.0102 mL, 0.132 mmol)より、化合物 1 2 3 (0.0531 g, 88%)を得た。

APCI-MS m/z : 552 (M+H)⁺.

実施例 1 2 3 (化合物 1 2 4)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.0502 g, 0.106 mmol)、トリエチルアミン(0.0212 mL, 0.152 mmol)およびジメチルカルバモイルクロライド(0.0117 mL, 0.127 mmol)より、化合物 1 2 4 (0.0450 g, 78%)を得た。

APCI-MS m/z : 545 (M+H)⁺.

実施例 1 2 4 (化合物 1 2 5)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 2 7 で得られた化合物 2 7 (0.0416 g, 0.0875 mmol)、トリエチルアミン(0.0237 mL, 0.170 mmol)および塩化アセチル(0.00933 mL, 0.131 mmol)より、化合物 1 2 7 (0.0355 g, 78%)を得た。

APCI-MS m/z : 518 (M+H)⁺.

実施例 1 2 5 (化合物 1 2 6)

実施例 1 1 9 と同様にして、実施例 1 1 8 で得られた化合物 1 1 9 (0.0511 g,

0.108 mmol)、トリエチルアミン(0.0218 mL, 0.158 mmol)およびn-ブチリルクロライド(0.0135 mL, 0.130 mmol)より、化合物126(0.0491 g, 84%)を得た。

APCI-MS m/z: 544 (M+H)⁺.

実施例126 (化合物127)

参考例4と同様にして、参考例8で得られた化合物g(0.0511 g, 0.127 mmol)、酢酸(0.0520 mL, 0.908 mmol)、N-エチルアニリン(0.0769 g, 0.635 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.108 g, 0.508 mmol)より、化合物127(0.0541 g, 83%)を得た。

APCI-MS m/z: 509 (M+H)⁺.

実施例127 (化合物128)

実施例111と同様にして、実施例118で得られた化合物119(0.0757 g, 0.160 mmol)、酢酸(0.0650 mL, 1.14 mmol)、プロピオンアルデヒド(0.0465 g, 0.800 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.203 g, 0.960 mmol)より、化合物128(0.0634 g, 77%)を得た。

APCI-MS m/z: 516 (M+H)⁺.

実施例128 (化合物129)

実施例119と同様にして、実施例118で得られた化合物119(0.0502 g, 0.106 mmol)、トリエチルアミン(0.0212 mL, 0.154 mmol)およびシクロプロパンカルボニルクロライド(0.0115 mL, 0.127 mmol)より、化合物129(0.0504 g, 88%)を得た。

APCI-MS m/z: 542 (M+H)⁺.

実施例129 (化合物130)

実施例111と同様にして、実施例29で得られる化合物29(0.122 g, 0.264 mmol)、酢酸(0.099 mL, 1.74 mmol)、アセトアルデヒド(0.0581 g, 1.32 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.335 g, 1.58 mmol)より、化合物130(0.0942 g, 73%)を得た。

APCI-MS m/z: 491 (M+H)⁺.

実施例 1 3 0 (化合物 1 3 1)

参考例 2 4 で得られた化合物 x (50.2 mg, 0.116 mmol) をトルエン(2.0 mL)に溶解し、ジエチルアミン(0.024 mL, 0.232 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.025 mL, 0.116 mmol)を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液に水および1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/アセトニトリル=9/1)で精製することにより、化合物 1 3 1 (0.0235 g, 40%)を得た。

APCI-MS m/z: 503 (M-H)⁻.

実施例 1 3 1 (化合物 1 3 2)

参考例 4 と同様にして、参考例 2 7 で得られた化合物 a a (20 mg, 0.037 mmol)、酢酸(0.013 mL, 0.23 mmol)、2-アミノエタノール(0.011 mL, 0.18 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(34 mg, 0.16 mmol)より、化合物 1 3 2 (13 mg, 60%)を得た。

APCI-MS m/z: 579 (M+H)⁺.

実施例 1 3 2 (化合物 1 3 3)

実施例 1 3 1 で得られた化合物 1 3 3 (11 mg, 0.019 mmol)をTHF(0.5 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド(1.0 mol/L THF溶液, 0.029 mL, 0.10 mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(含アンモニアクロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより、化合物 1 3 3 (10 mg, 定量的)を得た。

APCI-MS m/z: 465 (M+H)⁺.

実施例 1 3 3 (化合物 1 3 4)

参考例 4 と同様にして、参考例 2 7 で得られた化合物 a a (25 mg, 0.047 mmol)、酢酸(0.027 mL, 0.47 mmol)、エチレンジアミン(0.016 mL, 0.24 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(45 mg, 0.21 mmol)より、化合物 1 3 4 (5.4 mg, 20%)を得た。

APCI-MS m/z : 578 (M+H)⁺.

実施例 1 3 4 (化合物 1 3 5)

実施例 1 3 2 と同様にして、実施例 1 3 3 で得られた化合物 1 3 4 (4.4 mg, 0.0076 mmol) をテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 mol/L THF 溶液, 0.011 mL, 0.038 mmol) で処理することにより、化合物 1 3 5 (3.5 mg, 99%) を得た。

APCI-MS m/z : 464 (M+H)⁺.

実施例 1 3 5 (化合物 1 3 6)

1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (200 mg, 1.29 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、氷冷下、3-ジメチルアミノプロピオン酸塩酸塩 (100 mg, 0.646 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (198 mg, 1.29 mmol) を加え、同温度で 5 分間撹拌した。次いで、参考例 1 5 で得られる化合物 o (100 mg, 0.256 mmol) を加え、室温で 6.7 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア = 20/0.5/0.5) で精製することにより、化合物 1 3 6 (109 mg, 87%) を得た。

APCI-MS m/z : 490 (M+H)⁺.

実施例 1 3 6 (化合物 1 3 7)

実施例 6 3 で得られる化合物 6 4 (195 mg, 0.387 mmol) を *tert*-ブチルアルコール (7.8 mL) および 1 mol/L 塩酸-1 mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH=3, 2.4 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (293 mg, 7.74 mmol) を加え、50°C で 1.2 時間撹拌した。次いで、1 時間ごとに水素化ホウ素ナトリウム (146 mg, 3.87 mmol) を 2 回加えた後、3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア = 40/4/1) で精製することにより、化合物 1 3 7 (78 mg, 48%) を得た。

APCI-MS m/z : 420 (M+H)⁺.

実施例 1 3 7 (化合物 1 3 8)

実施例 8 8 と同様にして、実施例 1 3 6 で得られる化合物 1 3 7 (103 mg, 0.245 mmol)、ジクロロメタン (3.1 mL)、ピリジン (0.050 mL, 0.61 mmol)、4-ブロモブチリルクロライド (0.071 mL, 0.061 mmol) および酢酸ナトリウム (50 mg, 0.61 mmol) より、化合物 1 3 8 (36 mg, 30%) を得た。

APCI-MS m/z : 488 (M+H)⁺.

実施例 1 3 8 (化合物 1 3 9)

参考例 1 5 で得られる化合物 o (90.1 mg, 0.231 mmol) をジクロロメタン (3.6 mL) に溶解し、ピリジン (0.064 mL, 0.81 mmol) および 4-ブロモブチリルクロライド (0.067 mL, 0.058 mmol) を加え、室温で 0.7 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。次いで、残渣を DMF (6.8 mL) に溶解し、モルホリン (0.403 mL, 4.62 mmol) および炭酸カリウム (160 mg, 1.16 mmol) を加え、100°C で 1.3 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=12/1) で精製することにより、化合物 1 3 9 (31 mg, 25%) を得た。

APCI-MS m/z : 546 (M+H)⁺.

実施例 1 3 0 (化合物 1 4 0)

実施例 1 3 8 と同様にして、参考例 1 5 で得られる化合物 o (108 mg, 0.277 mmol)、ピリジン (0.077 mL, 0.97 mmol)、4-ブロモブチリルクロライド (0.080 mL, 0.069 mmol)、N-メチルピペラジン (0.615 mL, 5.54 mmol) および炭酸カリウム (191 mg, 1.39 mmol) より、化合物 1 4 0 (51 mg, 33%) を得た。

APCI-MS m/z : 559 (M+H)⁺.

実施例 1 4 0 (化合物 1 4 1)

工程 1

4-メチルアミノ酪酸 (1.00 g, 6.51 mmol) を 1, 4-ジオキサン (30 mL) に溶解

し、二炭酸-ジ-tert-ブチル(1.42 g, 6.51 mmol)および0.5 mol/L水酸化カリウム水溶液(130 mL)を加え、室温で72時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を15%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1→7/1)で精製することにより、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)酪酸(689 mg, 49%)を得た。
APCI-MS m/z: 216 (M-H)⁻.

工程2

実施例135と同様にして、参考例15で得られる化合物oのトリフルオロ酢酸塩(200 mg, 0.396 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(185 mg, 1.19 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(243 mg, 1.58 mmol)および上記で得られた4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)酪酸(258 mg, 1.19 mmol)より、化合物141(137 mg, 58%)を得た。

APCI-MS m/z: 590 (M+H)⁺.

実施例141 (化合物142)

実施例140で得られた化合物141(84.0 mg, 0.142 mmol)をジクロロメタン(3.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.109 mL, 1.42 mmol)を加え、室温で72時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア=20/0.5/0.5→2/1/1)で精製することにより、化合物142(34 mg, 48%)を得た。

APCI-MS m/z: 490 (M+H)⁺.

実施例142 (化合物143)

実施例37と同様にして、参考例29で得られた化合物cc(100 mg, 0.231 mmol)、をトリフルオロ酢酸(0.356 mL, 4.62 mmol)で処理した。次いで、実施例1

35と同様にして、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(108 mg, 0.693 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(142 mg, 0.924 mmol)および4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩(116 mg, 0.693 mmol)と反応させることにより、化合物143(58 mg, 57%)を得た。

APCI-MS m/z: 446 (M+H)⁺.

実施例143 (化合物144)

実施例37と同様にして、参考例30で得られた化合物dd(120 mg, 0.269 mmol)をトリフルオロ酢酸(0.414 mL, 5.38 mmol)で処理した。次いで、実施例135と同様にして、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(126 mg, 0.807 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(165 mg, 1.08 mmol)および4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩(135 mg, 0.807 mmol)と反応させることにより、化合物144(80 mg, 65%)を得た。

APCI-MS m/z: 460 (M+H)⁺.

実施例144 (化合物145)

工程1

4 Åモレキュラーシーブス(642 mg)をDMF(8 mL)に懸濁させ、水酸化セシウム・1水和物(646 mg, 3.84 mmol)、シクロプロピルアミン(0.890 mL, 12.8 mmol)および4-ブロモ酪酸エチル(0.367 mL, 2.56 mmol)を加え、室温で18.7時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、N-シクロプロピル-4-アミノ酪酸エチル(147 mg, 34%)を得た。

APCI-MS m/z: 172 (M+H)⁺.

工程2

上記で得られたN-シクロプロピル-4-アミノ酪酸エチル(133 mg, 0.777 mmol)を1,2-ジクロロエタン(8 mL)に溶解し、酢酸(0.289 mL)、アセトアルデヒド(0.218 mL, 3.89 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(988 mg,

4.66 mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=25/1)で精製することにより、N-シクロプロピル-N-エチル-4-アミノ酪酸エチル(105 mg, 68%)を得た。

APCI-MS m/z : 200 ($M+H$)⁺.

工程 3

上記で得られたN-シクロプロピル-N-エチル-4-アミノ酪酸エチル(105 mg, 0.527 mmol)をエタノール(5.3 mL)に溶解し、4 mol/L 水酸化カリウム水溶液(0.395 mL, 1.58 mmol)を加え、50°Cで40分間撹拌した。反応液に4 mol/L 塩酸-酢酸エチル溶液(0.791 mL, 3.16 mmol)を加えた後、析出した固体をろ別し、ろ液を減圧濃縮することにより、N-シクロプロピル-N-エチル-4-アミノ酪酸塩(102 mg, 93%)を得た。

APCI-MS m/z : 172 ($M+H$)⁺.

工程 4

実施例135と同様にして、参考例15で得られる化合物oのトリフルオロ酢酸塩(121 mg, 0.234 mmol)を1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(73 mg, 0.47 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物(108 mg, 0.702 mmol)および上記で得られたN-シクロプロピル-N-エチル-4-アミノ酪酸塩(97.1 mg, 0.234 mmol)と反応させた後、分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア=15/0.5/0.5)で精製することにより、化合物145(47 mg, 37%)を得た。

APCI-MS m/z : 544 ($M+H$)⁺.

実施例 1 4 5 (化合物 1 4 6)

参考例31で得られた化合物mの塩酸塩(500 mg, 1.21 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解し、氷冷下、ピリジン(0.431 mL, 5.33 mmol)およびジクロロメタン(5 mL)に溶解したクロロギ酸4-ニトロフェニル(293 mg, 1.45 mmol)を加え、室

温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1→7/3)で精製することにより、化合物 1 4 6 (460 mg, 70%)を得た。

APCI-MS m/z : 542 (M+H)⁺.

実施例 1 4 6 (化合物 1 4 7)

実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (74 mg, 0.14 mmol)をジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、70%エチルアミン水溶液(0.022 mL)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製した後、エタノールおよび水から再結晶することにより、化合物 1 4 7 (22 mg, 36%)を得た。

APCI-MS m/z : 448 (M+H)⁺.

実施例 1 4 7 (化合物 1 4 8)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (72 mg, 0.13 mmol)およびエチレンジアミン(0.053 mL, 0.80 mmol)より、化合物 1 4 8 (48 mg, 78%)を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 1 4 8 (化合物 1 4 9)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (71 mg, 0.13 mmol)およびN, N-ジメチルエチレンジアミン(0.029 mL, 0.26 mmol)より、化合物 1 4 9 (54 mg, 84%)を得た。

APCI-MS m/z : 491 (M+H)⁺.

実施例 1 4 9 (化合物 1 5 0)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (71 mg, 0.13 mmol)および2-アミノエタノール(0.016 mL, 0.27 mmol)より、化合物 1 5 0 (57 mg, 94%)を得た。

APCI-MS m/z : 464 (M+H)⁺.

実施例 1 5 0 (化合物 1 5 1)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (72 mg, 0.13 mmol) および 1-メチルピペラジン (0.030 mL, 0.27 mmol) より、化合物 1 5 1 (59 mg, 88%) を得た。

APCI-MS m/z : 503 (M+H)⁺.

実施例 1 5 1 (化合物 1 5 2)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (73 mg, 0.14 mmol) および 1, 3-プロパンジアミン (0.067 mL, 0.80 mmol) より、化合物 1 5 2 (43 mg, 67%) を得た。

APCI-MS m/z : 477 (M+H)⁺.

実施例 1 5 2 (化合物 1 5 3)

実施例 1 4 6 と同様にして、実施例 1 4 5 で得られた化合物 1 4 6 (70 mg, 0.13 mmol) および N, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン (0.032 mL, 0.25 mmol) より、化合物 1 5 3 (58 mg, 89%) を得た。

APCI-MS m/z : 505 (M+H)⁺.

実施例 1 5 3 (化合物 1 5 4)

参考例 3 2 で得られた化合物 f f (520 mg, 1.01 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (3.03 g, 20.2 mmol) を加え、100°C で 7 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル (15 mL) および 70% エチルアミン水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。さらに、反応液にヨウ化ナトリウム (3.04 g, 20.3 mmol) を加え、16.5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=40/1) で精製した後、酢酸エチルでトリチュレーションすることにより、化合物 1 5 4 (74 mg, 15%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 2.28–2.41 (m, 2H), 2.96 (dt, $J = 8.5, 12.3$ Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 7.3, 14.8$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.21–7.38 (m, 5H), 7.86 (s, 1H).

実施例 1 5 4 (化合物 1 5 5)

実施例 1 3 5 と同様にして、参考例 3 1 で得られた化合物 m の塩酸塩 (100 mg, 0.240 mmol)、1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (112 mg, 0.720 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1 水和物 (147 mg, 0.960 mmol) および 4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩 (121 mg, 0.720 mmol) より、化合物 1 5 5 (76 mg, 65%) を得た。

APCI-MS m/z : 490 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 5 5 (化合物 1 5 6)

参考例 3 6 で得られた化合物 j j (479 mg, 1.35 mmol) を DMF (14 mL) に溶解し、N-tert-ブトキシブトキシカルボニルグリシン (686 mg, 3.92 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (930 mg, 6.07 mmol) および 1-エチルー 3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (566 mg, 3.64 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 3/7 \rightarrow 2/8) で精製することにより、化合物 1 5 6 (160 mg, 25%) を得た。

APCI-MS m/z : 476 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 5 6 (化合物 1 5 7)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、実施例 1 5 5 で得られた化合物 1 5 6 (160 mg, 0.336 mmol) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) より、化合物 1 5 7 (40.7 mg, 26%) を得た。

APCI-MS m/z : 376 ($M+H$) $^+$.

実施例 1 5 7 (化合物 1 5 8)

実施例 135 と同様にして、参考例 37 で得られた化合物 mm (518 mg, 1.40 mmol)、N-tert-ブトキシブトキシカルボニルグリシン (711 mg, 4.06 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (968 mg, 6.32 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (589 mg, 3.79 mmol) より、化合物 158 (222 mg, 33%) を得た。

APCI-MS m/z: 490 (M+H)⁺.

実施例 158 (化合物 159)

実施例 77 の工程 5 と同様にして、実施例 157 で得られる化合物 158 (222 mg, 0.453 mmol) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) より、化合物 161 (37.8 mg, 20%) を得た。

APCI-MS m/z: 390 (M+H)⁺.

実施例 159 (化合物 160)

参考例 4 と同様にして、参考例 42 で得られた化合物 qq (0.0625 g, 0.145 mmol)、酢酸 (0.060 mL, 1.05 mmol)、シクロプロピルアミン (0.0414 g, 0.725 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.123 g, 0.580 mmol) より、化合物 160 (0.0222 g, 32%) を得た。

APCI-MS m/z: 473 (M+H)⁺.

実施例 160 (化合物 161)

参考例 4 と同様にして、参考例 42 で得られた化合物 qq (0.0448 g, 0.104 mmol)、酢酸 (0.040 mL, 0.70 mmol)、モルホリン (0.0536 g, 0.535 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0880 g, 0.416 mmol) より、化合物 161 (0.0222 g, 75%) を得た。

APCI-MS m/z: 503 (M+H)⁺.

実施例 161 (化合物 162)

参考例 4 と同様にして、参考例 42 で得られた化合物 qq (0.0463 g, 0.107 mmol)、酢酸 (0.040 mL, 0.70 mmol)、4-メチルピペラジン (0.0536 g, 0.535 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0852 g, 0.403 mmol) より、化合

物 1 6 2 (0.0502 g, 91%)を得た。

APCI-MS m/z : 516 (M+H)⁺.

実施例 1 6 2 (化合物 1 6 3)

実施例 1 1 1 と同様にして、実施例 1 5 9 で得られた化合物 1 6 0 (0.0151 g, 0.0319 mmol)、酢酸 (0.013 mL, 0.228 mmol)、アセトアルデヒド (0.00705 g, 0.160 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0405 g, 0.191 mmol) より、化合物 1 6 3 (0.00510 g, 32%)を得た。

APCI-MS m/z : 501 (M+H)⁺.

実施例 1 6 3 (化合物 1 6 4)

工程 1

参考例 1 4 の工程 1 と同様にして、4-ベンゾイルピペリジン塩酸塩 (0.721 g, 3.19 mmol)、二炭酸-*tert*-ブチル (1.66 g, 7.61 mmol) および ジメチルアミノピリジン (0.280 g, 2.29 mmol) より、4-ベンゾイル-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン (0.923 mg, 99%)を得た。

工程 2

参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られる 4-ベンゾイル-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン (1.09 g, 3.77 mmol) および チオセミカルバジド塩酸塩 (1.44 g, 11.3 mmol) より、フェニル (N-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メタノン=チオセミカルバゾン (0.326 g, 24%)を得た。

工程 3

参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られたフェニル (N-*tert*-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メタノン=チオセミカルバゾン (0.120 g, 0.331 mmol)、ピリジン (0.128 mL, 1.58 mmol) および 塩化トリメチルアセチル (0.147 mL, 1.32 mmol) より、化合物 1 6 4 (0.148 g, 84%)を得た。

APCI-MS m/z : 531 (M+H)⁺.

実施例 1 6 4 (化合物 1 6 5)

実施例 3 7 と同様にして、実施例 1 6 3 で得られた化合物 1 6 4 (0.100 g, 0.188 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.300 mL, 0.317 mmol) より、化合物 1 6 5 (0.0815 g, 99%) を得た。

APCI-MS m/z : 431 (M+H)⁺.

実施例 1 6 5 (化合物 1 6 6)

実施例 1 1 1 と同様にして、実施例 1 6 4 で得られた化合物 1 6 5 (0.0307 g, 0.0713 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.0907 g, 0.428 mmol)、酢酸 (0.025 mL, 0.437 mmol) およびアセトアルデヒド (0.020 mL, 0.357 mmol) より、化合物 1 6 6 (0.0220 g, 67%) を得た。

APCI-MS m/z : 459 (M+H)⁺.

実施例 1 6 6 (化合物 1 6 7)

実施例 1 6 3 の工程 2 で得られるフェニル (N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) メタノン=チオセミカルバゾン (0.204 g, 0.563 mmol) を無水酢酸 (2.0 mL, 21.2 mmol) に溶解し、80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え攪拌した。析出した白色結晶を濾取し、クロロホルムに溶解させた後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、激しく攪拌した。混合物をクロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、化合物 1 6 7 (0.214 g, 85%) を得た。

APCI-MS m/z : 447 (M+H)⁺.

実施例 1 6 7 (化合物 1 6 8)

実施例 1 6 6 で得られた化合物 1 6 7 (0.210 g, 0.470 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、塩化セリウム・7水和物 (0.175 g, 0.470 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (0.178 g, 0.470 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 1 6 8 (0.136 g, 71%) を得た。

APCI-MS m/z : 405 (M+H)⁺.

実施例 168 (化合物 169)

実施例 86 と同様にして、実施例 167 で得られた化合物 168 (0.136 g, 0.332 mmol)、ピリジン (0.0652 mL, 0.806 mmol) および塩化トリメチルアセチル (0.749 mL, 0.672 mmol) より、化合物 169 (0.139 g, 86%) を得た。

APCI-MS m/z : 489 (M+H)⁺.

実施例 169 (化合物 170)

実施例 37 と同様にして、実施例 168 で得られた化合物 169 (0.139 g, 0.284 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.900 mL, 0.951 mmol) より、化合物 170 (0.0997 g, 90%) を得た。

APCI-MS m/z : 389 (M+H)⁺.

実施例 170 (化合物 171)

実施例 111 と同様にして、実施例 169 で得られた化合物 170 (0.0313 g, 0.0806 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.103 g, 0.484 mmol)、酢酸 (0.025 mL, 0.437 mmol) およびアセトアルデヒド (0.0224 mL, 0.403 mmol) より、化合物 171 (0.0211 g, 63%) を得た。

APCI-MS m/z : 417 (M+H)⁺.

実施例 171 (化合物 172)

参考例 43 で得られた化合物 *r r* (0.119 g, 0.213 mmol) を *t e r t*-ブチルアルコール (2.0 mL) に溶解し、*N*-(*t e r t*-ブトキシカルボニル) エタノールアミン (0.329 mL, 2.13 mmol) およびカリウム *t e r t*-ブトキシド (0.263 g, 2.34 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に、水および 1.0 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) で精製することにより、化合物 172 (0.068 g, 58%) を得た。

APCI-MS m/z : 549 (M+H)⁺.

実施例 172 (化合物 173)

実施例 37 と同様にして、実施例 171 で得られる化合物 172 (0.116 g, 0.211

mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.300 mL, 0.317 mmol)より、化合物 175 (0.0186 g, 20%)を得た。

APCI-MS m/z : 449 (M+H)⁺.

実施例 173 (化合物 174)

参考例 43 で得られた化合物 *r r* (0.103 g, 0.184 mmol)を *t e r t*-ブチルアルコール(5.0 mL)に溶解し、2-メルカプトエチルアミン塩酸塩(0.103 mg, 0.184 mmol)およびカリウム *t e r t*-ブトキシド(0.206 g, 1.84 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水および1.0 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア=9/1/1)で精製することにより、化合物 174 (0.0574 g, 67%)を得た。

APCI-MS m/z : 465 (M+H)⁺.

実施例 174 (化合物 175)

実施例 171 と同様にして、参考例 44 で得られた化合物 *s s* (0.218 g, 0.380 mmol)を *N*-(*t e r t*-ブトキシカルボニル)エタノールアミン(0.306 mL, 1.90 mmol)およびカリウム *t e r t*-ブトキシド(0.426 g, 3.80 mmol)と反応させた。次いで、実施例 37 と同様にして、トリフルオロ酢酸(0.500 mL, 0.528 mmol)で処理することにより、化合物 175 (0.0346 g, 46%)を得た。

APCI-MS m/z : 463 (M+H)⁺.

実施例 175 (化合物 176)

実施例 173 と同様にして、参考例 44 で得られる化合物 *s s* (0.122 g, 0.213 mmol)、2-メルカプトエチルアミン塩酸塩(0.122 mg, 0.107 mmol)およびカリウム *t e r t*-ブトキシド(0.239 g, 2.13 mmol)より、化合物 176 (0.0626 g, 62%)を得た。

APCI-MS m/z : 479 (M+H)⁺.

実施例 176 (化合物 177)

工程 1

2-ヒドロキシアセトフェノン(1.03 g, 7.60 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、無水酢酸(1.20 mL, 12.7 mmol)およびN, N-ジメチルアミノピリジン(1.03 g, 8.41 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1→10/1)で精製することにより、2-アセトキシアセトフェノン(0.941 g, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.24 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H).

工程 2

上記で得られた2-アセトキシアセトフェノン(0.637 g, 3.57 mmol)をメタノール(15 mL)に溶解し、チオセミカルバジド塩酸塩(508 mg, 3.98 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をジクロロメタン(15 mL)に懸濁し、ピリジン(1.00 mL, 12.4 mmol)およびトリメチルアセチルクロライド(1.40 mL, 11.4 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1→2/1)で精製することにより、化合物 177 (0.592 g, 39%)を得た。

APCI-MS m/z : 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

実施例 177 (化合物 178)

参考例 23 で得られる化合物 w (0.304 g, 0.806 mmol)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.539 g, 3.32 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸

エチル=4/1→2/1→1/1)で精製することにより、化合物 1 7 8 (0.360 g, 95%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.27 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 5.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 6H), 8.03 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H).

実施例 1 7 8 (化合物 1 7 9)

実施例 1 7 7 で得られた化合物 1 7 8 (30.8 mg, 0.0653 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、2-アミノエタノール (0.0784 mL, 1.31 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、化合物 1 7 9 (27.1 mg, 89%) を得た。

ESI-MS m/z: 465 (M+H)⁺.

実施例 1 7 9 (化合物 1 8 0)

実施例 1 7 8 と同様にして、実施例 1 7 7 で得られた化合物 1 7 8 (30.8 mg, 0.0653 mmol) および N-エチルエチレンジアミン (0.138 mL, 1.31 mmol) より、化合物 1 8 0 (23.6 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z: 492 (M+H)⁺.

実施例 1 8 0 (化合物 1 8 1)

実施例 1 7 8 と同様にして、実施例 1 7 7 で得られた化合物 1 7 8 (30.8 mg, 0.0653 mmol) および 1-(2-アミノエチル)ピロリジン (0.166 mL, 1.31 mmol) より、化合物 1 8 1 (26.5 mg, 78%) を得た。

ESI-MS m/z: 518 (M+H)⁺.

実施例 1 8 1 (化合物 1 8 2)

参考例 8 で得られた化合物 g (0.189 g, 0.469 mmol) をメタノール (6 mL) に溶解し、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (51.7 mg, 0.619 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム

で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=60/1)で精製することにより、化合物 1 8 2 (0.174 g, 86%)を得た。

APCI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

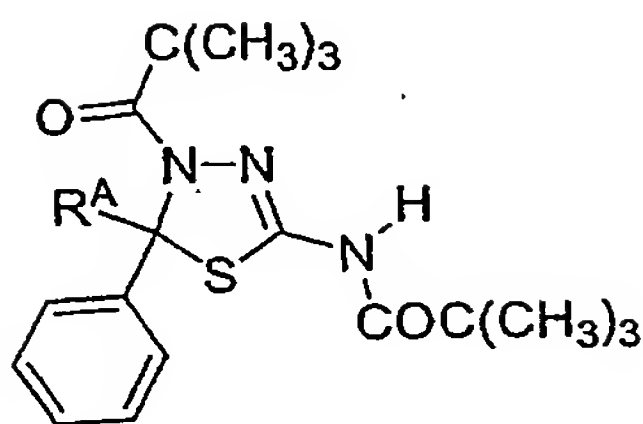
実施例 1 8 2 (化合物 1 8 3)

実験例 1 8 1 と同様にして、参考例 8 で得られた化合物 g (0.191 g, 0.474 mmol) および塩化ヒドロキシルアンモニウム (42.5 mg, 0.612 mmol) より、化合物 1 8 3 (0.146 g, 73%)を得た。

APCI-MS m/z : 419 (M+H)⁺.

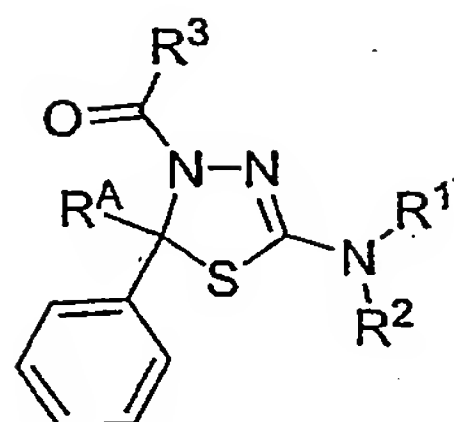
以下に、参考例 1 ~ 4 4 で得られる化合物 a ~ s s の構造を第 9 表~第 1 2 表に示す。

第9表



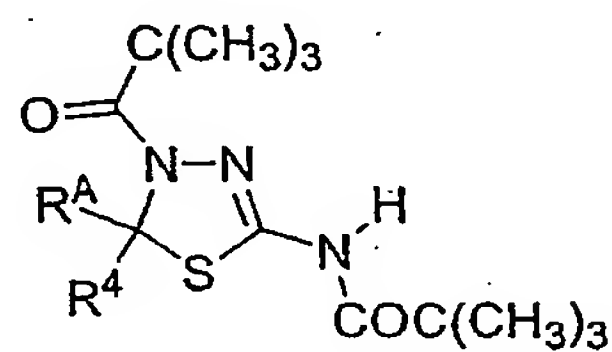
参考例 番号	化合物 番号	RA
1	a	CH ₂ COOC ₂ H ₅
2	b	CH ₂ CH ₂ OH
3	c	CH ₂ CHO
4	d	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
6	e	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
7	f	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
8	g	CH ₂ CH ₂ CHO
9	h	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
10	i	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
11	j	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHO
12	k	CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
13	m	CH ₂ NH ₂
14	n	CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
15	o	CH ₂ CH ₂ NH ₂
16	p	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
17	q	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃
18	r	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂

第 1 0 表



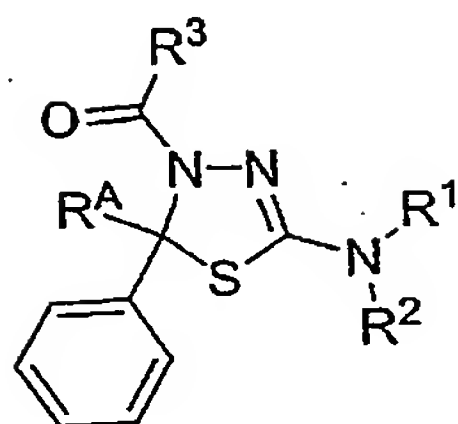
参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^A
19	s	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OSO ₂ CH ₃
20	t	H	COCH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ COOH
21	u	H	COCH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CONCH ₃ OCH ₃
22	v	H	COHC(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ CHO
23	w	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ OH
24	x	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH

第 1 1 表



参考例 番号	化合物 番号	R ⁴	R ^A
25	y		CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
26	z		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
27	aa		CH ₂ CH ₂ CHO

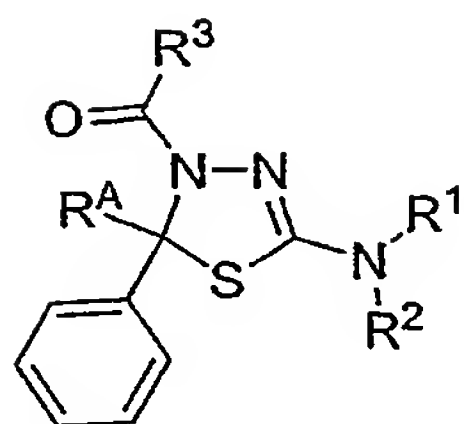
第12表



参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^A
28	bb	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
29	cc	COCH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
30	dd	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
31*	m	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ NH ₂
32	ff	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ NHSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl
33	gg	H	COCH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
34	hh	H	H	CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
35	ii	COCH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
36	jj	COCH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ NH ₂
37	kk	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃
38	mm	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	CH ₂ NH ₂
39	nn	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
40	oo	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH

*: 化合物mの塩酸塩の調製法

第 1 2 表 続 き



参考例 番号	化合物 番号	R ¹	R ²	R ³	R ^A
41	pp	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃)OCH ₃
42	qq	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CHO
43	rr	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
44	ss	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
45	tt	H	COC(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₂ OH

参考例 1 (化合物 a)

工程 1

チオセミカルバジド塩酸塩(8.30 g, 65.1 mmol)をメタノール(50 mL)と蒸留水(50 mL)の混合溶媒に溶解し、ベンゾイル酢酸エチル(17.0 mL, 98.2 mmol)および濃塩酸(1.00 mL, 12.0 mmol)を加え、室温で11時間攪拌した。析出した固体をろ取し、メタノールで洗浄した後、乾燥し、3-フェニル-3-チオセミカルバゾノプロピオン酸エチルエステル(11.1 g, 64%)を得た。

工程 2

上記で得られた3-フェニル-3-チオセミカルバゾノプロピオン酸エチルエステル(2.03 g, 7.65 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、ピリジン(4.00 mL,

49.7 mmol) および塩化トリメチルアセチル (5.60 mL, 45.5 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=20/1→9/1) で精製することにより、化合物 a (3.25 g, 98%) を得た。

参考例 2 (化合物 b)

参考例 1 で得られた化合物 a (519 mg, 1.20 mmol) を THF (10 mL) に溶解した。この溶液を 0°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 mol/L ヘキサン溶液 (5.30 mL, 4.93 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに 1 時間攪拌した後、ろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1) で精製することにより、化合物 b (348 mg, 74%) を得た。

ESI-MS m/z : 392 ($M+H$)⁺.

参考例 3 (化合物 c)

参考例 2 で得られた化合物 b (234 mg, 0.597 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (783 mg, 2.08 mmol) を加え、室温で 60 時間攪拌した。反応液をろ過した後、得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1) で精製することにより、化合物 c (155 mg, 67%) を得た。

参考例 4 (化合物 d)

参考例 3 で得られた化合物 c (55.8 mg, 0.143 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) に溶解し、酢酸 (0.0450 mL, 0.786 mmol)、*n*-プロピルアミン (0.0538 mL, 0.654 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.612 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、

酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)で精製することにより、化合物 d (51.9 mg, 84%)を得た。

ESI-MS m/z : 865 (2M+H)⁺.

参考例 6 (化合物 e)

工程 1

参考例 1 の工程 1 と同様にして、3-カルボメトキシ-1-フェニル-1-プロパノン(8.13 g, 42.3 mmol)とチオセミカルバジド(3.86 g, 42.3 mmol)より、3-カルボメトキシ-1-フェニル-1-プロパノン=チオセミカルバゾン(10.6 g, 94%)を得た。

工程 2

参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-カルボメトキシ-1-フェニル-1-プロパノン=チオセミカルバゾン(7.76 g, 29.2 mmol)、ピリジン(11.3 mL, 140 mmol)および塩化トリメチルアセチル(14.4 mL, 117 mmol)より、化合物 e (9.70 g, 77%)を得た。

参考例 7 (化合物 f)

参考例 2 と同様にして、参考例 6 で得られた化合物 e (1.50 g, 3.46 mmol)および水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 mol/L ヘキサン溶液(12.5 mL, 11.6 mmol)より、化合物 f (1.49 g, 100%)を得た。

参考例 8 (化合物 g)

参考例 3 と同様にして、参考例 7 で得られた化合物 f (1.00 g, 2.47 mmol)およびニクロム酸ピリジニウム(2.94 g, 7.81 mmol)より、化合物 g (517 mg, 52%)を得た。

参考例 9 (化合物 h)

工程 1

参考例 1 の工程 1 と同様にして、4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタ

ノン(0.588 g, 2.85 mmol)およびチオセミカルバジド(0.260 g, 2.85 mmol)より 4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 88%)を得た。

工程 2

参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 2.51 mmol)、ピリジン(0.431 mL, 5.34 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.549 mL, 4.45 mmol)より、化合物 h (318 mg, 64%)を得た。

参考例 10 (化合物 i)

参考例 2 と同様にして、参考例 9 で得られた化合物 h (667 mg, 1.49 mmol)および水素化リチウムアルミニウムの 1.00 mol/L ヘキサン溶液(3.00 mL, 3.00 mmol)より、化合物 i (0.393 g, 63%)を得た。

ESI-MS m/z : 418 (M-H)⁻.

参考例 11 (化合物 j)

参考例 3 と同様にして、参考例 10 で得られた化合物 i (338 mg, 0.805 mmol)および二クロム酸ピリジニウム(878 mg, 2.33 mmol)より、化合物 j (189 mg, 56%)を得た。

参考例 12 (化合物 k)

工程 1

2-アミノアセトフェノン塩酸塩(2.93 g, 17.1 mmol)をアセトニトリル(100 mL)に溶解し、二炭酸-*tert*-ブチル(5.09 g, 22.9 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(2.21 g, 18.1 mmol)を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)にて精製し、2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン(865 mg, 21%)を得た。

工程 2

上記で得られた 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン (851 mg, 3.62 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、チオセミカルバジド塩酸塩 (1.03 g, 8.04 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾンを得た。得られた 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトフェノン=チオセミカルバゾンをジクロロメタン (50 mL) に溶解し、ピリジン (1.75 mL, 21.7 mmol) および塩化トリメチルアセチル (2.23 mL, 18.1 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1) にて精製し、化合物 k (910 mg, 53%) を得た。

APCI-MS m/z : 477 ($M+H$)⁺.

参考例 13 (化合物 m)

参考例 12 で得られた化合物 k (369 mg, 0.770 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、反応液を減圧留去し、化合物 m をトリフルオロ酢酸塩 (436 mg, 100%) として得た。

参考例 14 (化合物 n)

工程 1

酢酸パラジウム(II) (125 mg, 0.559 mmol) およびトリフェニルホスフィン (317 mg, 1.21 mmol) を THF (50 mL) に溶解した。この溶液に N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン (2.07 g, 10.9 mmol)、フェニル硼酸 (1.61 g, 13.2 mmol)、蒸留水 (0.477 mL, 26.5 mmol) およびトリメチル酢酸無水物 (3.23 mL, 15.9 mmol) を加えた後、60°C に加熱し、24 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)にて精製し、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン(1.85 g, 68%)を得た。

工程 2

上記で得られた3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン(513 mg, 2.06 mmol)をメタノール(40 mL)に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(562 mg, 4.40 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、淡黄色固体(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン; 513 mg)を得た。得られた固体の一部(198 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。この溶液にピリジン(0.300 mL, 3.73 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.415 mL, 3.37 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、化合物n(319 mg, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 491 (M+H)⁺

参考例 15 (化合物 o)

実施例 37と同様にして、参考例 14で得られた化合物n(274 mg, 0.557 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)より、化合物oをトリフルオロ酢酸塩として(252 mg, 90%)得た。

APCI-MS m/z : 391 (M+H)⁺.

参考例 16 (化合物 p)

水酸化ナトリウム(2.68 g, 66.9 mmol)を水(2 mL)に溶解し、1, 4-ジオキサ

ン(4 mL)を加え、次いで参考例9で得られる化合物h (9.65 g, 22.3 mmol)を加えた。室温で5時間攪拌した後、1mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、析出した白色結晶をろ取した。得られた白色結晶を水さらにジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥することにより化合物p (9.17 g, 95%)を得た。

参考例17 (化合物q)

参考例16で得られた化合物p (4.44 g, 10.2 mmol)をtert-ブタノール(100 mL)に溶解し、80℃に加熱した。この溶液にトリエチルアミン(1.4 mL, 10.2 mmol)およびアジ化ジフェニルホスホリル(2.2 mL, 10.2 mmol)を加え、同温度で9時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水(100 mL)を加え酢酸エチル(300 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより、化合物q (1.91 g, 3.78mmol)を得た。

参考例18 (化合物r)

参考例17で得られた化合物q (1.91 g, 3.78 mmol)を4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル(50 mL)に溶解し、室温で30分間静置した。溶媒を減圧留去し、化合物rの塩酸塩(1.43 g, 3.24 mmol)を得た。

APCI-MS m/z: 405 (M+H)⁺.

参考例19 (化合物s)

参考例7で得られた化合物f (508 mg, 1.25 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.251 mL, 1.80 mmol)を加え、0℃に冷却した。次いで、メタンスルホニルクロライド(0.116 mL, 1.50 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水および1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、化合物s (0.623 g, 99%)を得た。

APCI-MS m/z: 484 (M+H)⁺.

参考例20 (化合物t)

参考例1の工程2と同様にして、参考例6の工程1で得られる3-メトキシカル

ボニルー 1-フェニルー 1-プロパノン=チオセミカルバゾン (1.00 g, 3.58 mmol) をイソブチリルクロライド (1.49 mL, 14.3 mmol) およびピリジン (1.48 mL, 17.2 mmol) と反応させた。

次いで、上記の反応生成物を 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) およびメタノール (20 mL) の混合溶液に溶解し、2 時間激しく攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸 (200 mL) に滴下し、析出した白色沈殿物を濾取し、真空乾燥することにより化合物 t (1.39 g, 99%) を得た。

参考例 2 1 (化合物 u)

参考例 2 0 で得られた化合物 t (1.39 g, 3.55 mmol) を THF (10 mL) に溶解した。この溶液に N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.416 g, 4.26 mmol) および N, N-カルボニルジイミダゾール (0.634 g, 3.91 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 1 mol/L 塩酸および水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1→95/1) で精製することにより、化合物 u (1.02 g, 66%) を得た。

参考例 2 2 (化合物 v)

参考例 2 1 で得られた化合物 u (0.372 g, 0.856 mmol) を THF (15 mL) に溶解した。この溶液を 0°C に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの 1.01 mol/L ヘキサン溶液 (1.68 mL, 1.70 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに 1 時間攪拌した後、濾過した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより、化合物 v (0.249 g, 77%) を得た。

参考例 2 3 (化合物 w)

実施例 1 7 6 で得られた化合物 1 7 7 (0.585 g, 1.40 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.170 g, 3.14 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌

した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1→2/1→1/1)で精製することにより、化合物w (0.206 g, 39%)を得た。

APCI-MS m/z : 378 ($M+H$)⁺.

参考例 2 4 (化合物 x)

水酸化ナトリウム(2.7 g, 67 mmol)を水(23 mL)に溶解し、メタノール(30 mL)を加えた。この溶液に、参考例 9 で得られた化合物h (254 mg, 0.567 mmol)を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、析出した白色固体を濾取した。得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥することにより、化合物 x (234 mg, 95%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.92 (br s, 1H).

参考例 2 5 (化合物 y)

工程 1

コハク酸モノメチル(1.00 g, 7.57 mmol)、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルボロン酸(2.23 g, 8.84 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.280 g, 1.07 mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.10 g, 0.46 mmol)をTHF(20 mL)に懸濁し、水(0.340 mL, 18.9 mmol)および無水ピバリン酸(2.30 mL, 11.3 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、60°Cで 33 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮した。残渣を 12 連並列分取クロマトグラフィー(山善: Hi-FlashTM column、ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、4-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-4-オキソブチル酸メチルエステル(557 mg,

23%)を得た。

APCI-MS m/z : 323 ($M+H$)⁺.

工程 2

参考例 1 の工程 1 と同様にして、上記で得られた 4-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-4-オキソブチル酸メチルエステル(557 mg, 1.73 mmol)を濃塩酸(数滴)およびチオセミカルバジド(481 mg, 5.28 mmol)と反応させることにより、4-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-4-チオセミカルバゾノブチル酸メチルエステル(540 mg, 79%)を得た。

工程 3

参考例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-(3-tert-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)-4-チオセミカルバゾノブチル酸メチルエステル(540 mg, 1.37 mmol)をピリジン(0.662 mL, 8.19 mmol)および塩化トリメチルアセチル(1.00 mL, 8.12 mmol)と反応させることにより、化合物 y (309 mg, 40%)を得た。

APCI-MS m/z : 564 ($M+H$)⁺.

参考例 26 (化合物 z)

参考例 25 で得られた化合物 y (246 mg, 0.436 mmol)を THF (10 mL)に溶解し、氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01 mol/L トルエン溶液, 1.38 mL, 1.39 mmol)を加え、同温度で 2 時間攪拌した。さらに反応液に水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01 mol/L トルエン溶液, 0.86 mL, 0.87 mmol)を加え、1 時間攪拌した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液および無水硫酸ナトリウムを加え、室温で 45 分間攪拌した。沈殿を濾別し、減圧濃縮した後、残渣を 12 連並列分取クロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、化合物 z (145 mg, 62%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.17 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.17 (dd,

$J = 8.1, 8.1 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.89 \text{ (s, 1H)}$.

参考例 27 (化合物 a a)

参考例 26 で得られた化合物 z (72 mg, 0.13 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、二クロム酸ピリジニウム (156 mg, 0.415 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、沈殿物をクロロホルムで洗浄した後、濾液および洗浄液を集め、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 9/1) で精製することにより、化合物 a a (43 mg, 60%) を得た。

APCI-MS m/z : 534 (M+H)⁺.

参考例 28 (化合物 b b)

参考例 14 の工程 2 の中間体として得られる 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオフェノン=チオセミカルバゾン (4.07 g, 12.6 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解し、ピリジン (5.4 mL, 63.1 mmol) および無水酢酸 (6.0 mL, 63.1 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノール (30 mL) およびヒドラジン・1 水和物 (20 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (30 mL) を加え、リスラリーした後、不溶物を濾取し、減圧乾燥することにより化合物 b b (4.38 g, 95%) を得た。

APCI-MS m/z : 365 (M+H)⁺.

参考例 29 (化合物 c c)

実施例 88 と同様にして、参考例 28 で得られた化合物 b b (103 mg, 0.283 mmol)、4-ブロモブチリルクロライド (0.082 mL, 0.707 mmol)、ピリジン (0.072 mL, 0.848 mmol) および酢酸ナトリウム (232 mg, 2.83 mmol) より、化合物 c c (103 mg, 84%) を得た。

APCI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

参考例 30 (化合物 d d)

実施例 81 と同様にして、参考例 28 で得られた化合物 b b (400 mg, 1.10 mmol)、ピリジン (0.222 mL, 2.75 mmol)、5-ブロモバレリルクロライド (0.367 mL, 2.75 mmol) および酢酸ナトリウム (225 mg, 2.75 mmol) より、化合物 d d (490 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.44 (s, 9H), 1.85–1.98 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.44–2.55 (m, 3H), 3.17–3.29 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 7.21–7.33 (m, 5H).

参考例 31 (化合物 m の塩酸塩)

実施例 77 の工程 5 と同様にして、参考例 12 で得られる化合物 k (3.13 g, 6.57 mmol) および 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (30 mL) より、化合物 m の塩酸塩 (2.80 g, 定量的) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.17 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 4.06 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.20–7.44 (m, 5H), 8.30 (br s, 3H), 11.17 (s, 1H).

参考例 32 (化合物 f f)

参考例 31 で得られた化合物 m の塩酸塩 (2.80 g, 6.78 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン (3.80 mL, 27.3 mmol) および 3-クロロプロパンスルホンクロライド (1.24 mL, 10.2 mmol) を加え、同温度で 20 分間攪拌した。反応液に水および 1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 f f (3.01 g, 86%) を得た。

ESI-MS m/z : 515, 517 ($(M-H)^-$).

参考例 33 (化合物 g g)

参考例 12 の工程 2 の中間体として得られる 2-(tert-ブトキシカルボニ

ルアミノ) アセトフェノン=チオセミカルバゾン(2.91 g, 9.44 mmol)に無水酢酸(30 mL)を加え、130°Cで5分間、次いで70°Cで1時間攪拌した。反応液を放冷後、ジイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒でトリチュレーションすることにより、化合物 g g (2.06 g, 56%)を得た。

APCI-MS m/z : 393 (M+H)⁺.

参考例 3 4 (化合物 h h)

参考例 3 3 で得られた化合物 g g (2.01 g, 5.12 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、ヒドラジン・1水和物(8.0 mL, 0.16 mol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を12連並列分取クロマトグラフィー(山善: Hi-FlashTM column、ヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製することにより、化合物 h h (1.42 g, 79%)を得た。

APCI-MS m/z : 351 (M+H)⁺.

参考例 3 5 (化合物 i i)

実施例 8 8 と同様にして、参考例 3 4 で得られた化合物 h h (1.01 g, 2.88 mmol)をピリジン(0.585 mL, 7.23 mmol)および4-ブロモブチリルクロライド(0.840 mL, 7.24 mmol)と反応させた後、次いで、DMSO(20 mL)中、酢酸ナトリウム(608 mg, 7.41 mmol)で処理することにより、化合物 i i (0.99 g, 82%)を得た。

APCI-MS m/z : 419 (M+H)⁺.

参考例 3 6 (化合物 j j)

実施例 7 7 の工程 5 と同様にして、参考例 3 5 で得られた化合物 i i (3.81 g, 9.10 mmol)を4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(30 mL)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣をジエチルエーテルでリスラリーすることにより化合物 j j (2.64 g, 91%)を得た。

APCI-MS m/z : 319 (M+H)⁺.

参考例 3 6 (化合物 k k)

実施例 8 1 と同様にして、参考例 3 4 で得られる化合物 h h (1.57 g, 4.48 mmol)、

ピリジン(1.20 mL, 13.4 mmol)、5-ブロモバレリルクロライド(1.50 mL, 11.2 mmol)および酢酸ナトリウム(3.7 g, 44.8 mmol)より化合物kk (1.85 g, 95%)を得た。

APCI-MS m/z: 433 (M+H)⁺.

参考例37 (化合物mm)

実施例77の工程5と同様にして、参考例36で得られた化合物kk (1.85 g, 4.28 mmol)および4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液(20 mL)より、化合物mm (1.42 g, 90%)を得た。

APCI-MS m/z: 333 (M+H)⁺

参考例39 (化合物nn)

工程1

実施例77の工程3と同様にして、5-(エトキシカルボニル)バレロフェノン(0.299 g, 1.28 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(0.490 g, 3.84 mmol)より、5-(メトキシカルボニル)バレロフェノン=チオセミカルバゾン(定量的)を得た。

工程2

参考例1の工程2と同様にして、上記で得られた5-(メトキシカルボニル)バレロフェノン=チオセミカルバゾン(0.233 g, 0.994 mmol)、ピリジン(0.387 mL, 4.78 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.444 mL, 3.98 mmol)より、化合物nn (0.200 g, 42%)を得た。

参考例40 (化合物oo)

参考例20と同様にして、参考例39で得られた化合物nn (0.200 g, 0.420 mmol)、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)およびメタノール(20 mL)より化合物oo (0.185 g, 98%)を得た。

参考例41 (化合物pp)

参考例21と同様にして、参考例40で得られる化合物oo (0.200 g, 0.447 mmol)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(79.8 g, 492 mmol)およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(6.2 g, 64.0 mmol)より、化合物pp (0.198 g,

90%)を得た。

参考例 4 2 (化合物 q q)

参考例 2 2 と同様にして、参考例 4 1 で得られた化合物 p p (0.198 g, 0.404 mmol) および水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 mol/L ヘキサン溶液, 0.51 mL, 0.485 mmol) より、化合物 q q (0.154 g, 88%)を得た。

参考例 4 3 (化合物 r r)

参考例 7 で得られた化合物 f (0.541 g, 1.33 mmol) をジクロロメタン (7.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.464 mL, 3.33 mmol) および p-トルエンスルホンクロライド (259 mg, 1.36 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に 1.0 mol/L 塩酸および水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製することにより、化合物 r r (0.515 g, 69%)を得た。

APCI-MS m/z : 560 ($M+H$)⁺.

参考例 4 4 (化合物 s s)

参考例 4 3 と同様にして、参考例 1 0 で得られる化合物 i (0.405 g, 0.965 mmol)、トリエチルアミン (0.336 mL, 2.41 mmol) および p-トルエンスルホンクロライド (202 mg, 1.06 mmol) より、化合物 s s (0.277 g, 50%)を得た。

製剤例 1 錠剤 (化合物 7)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 7, 40 g、乳糖 286.8 g および馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機 (菊水社製 RT-15 型) で打錠を行って、錠剤 (1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

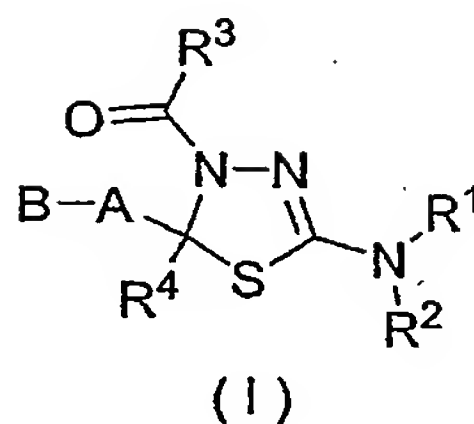
処方	化合物 7	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

産業上の利用可能性

本発明により、細胞増殖に関わる疾患の治療、例えば悪性腫瘍（乳癌、胃癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、血液系の癌、膀胱癌および前立腺癌を含む尿生殖管の癌、腎癌、皮膚癌、肝癌、膵癌、子宮癌など）、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



＜式中、

R^1 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

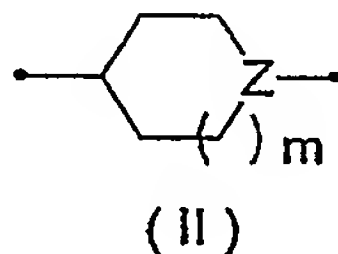
R^2 は水素原子または $-COR^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表す)

を表すか、または R^1 と R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

R^3 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R^4 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

Aは、 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1～6の整数を表す) または式 (II)



(式中、 m は0～2の整数を表し、ZはBと結合するCHまたは窒素原子を表す) を表し、

(i) Aが $-(CH_2)_n-$ であり、 n が1または2であるとき

Bは、 $-NR^6R^7$ {式中、 R^6 は水素原子または低級アルキルを表し、 R^7 は置換低級アルキル、 $-COR^8$ [式中、 R^8 は置換低級アルキル (但し、トリフルオロメチルではない)、置換低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^9 と R^{10} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表す] を表すか、または R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する}、
 $-OR^{11}$ (式中、 R^{11} は置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルカルバモイルまたは置換もしくは非置換の複素環カルボニルを表す)、
 $-SR^{12}$ (式中、 R^{12} は前記 R^{11} と同義である)、または
 $CH=NR^{13}$ (式中、 R^{13} はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) を表し、

(i i) Aが $-(CH_2)_n-$ であり、 n が3~6の整数であるとき、

Bは $-NR^{14}R^{15}$ {式中、 R^{14} および R^{15} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{16}$ [式中、 R^{16} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは $-NR^{17}R^{18}$ (式中、 R^{17} および R^{18} は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の

低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または
 R^{17} と R^{18} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]または $-SO_2R^{19}$ [式中、 R^{19} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-NR^{20}R^{21}$ (式中、 R^{20} および R^{21} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表すか、または R^{20} と R^{21} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]を表すか、または
 R^{14} と R^{15} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、

$-OR^{22}$ (式中、 R^{22} は前記 R^{11} と同義である)、

$-SR^{23}$ (式中、 R^{23} は前記 R^{11} と同義である)、または

$-CH=NR^{24}$ (式中、 R^{24} は前記 R^{13} と同義である)を表し、

(i i i) Aが式 (I I) であるとき、

Bは水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルを表す>

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. R^1 が水素原子または低級アルキルである請求の範囲第1項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. R^2 が $-COR^5$ (式中、 R^5 は前記と同義である) である請求の範囲第1または2項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. R^5 が低級アルキルである請求の範囲第3項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5. R^5 がtert-ブチルである請求の範囲第3項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
6. R^3 が低級アルキルである請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
7. R^3 がtert-ブチルである請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
8. R^4 が置換もしくは非置換のアリールである請求の範囲第1～7項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
9. R^4 がフェニルである請求の範囲第1～7項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
10. Aが $-(CH_2)_n-$ （式中、nは前記と同義である）である請求の範囲第1～9項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
11. nが1または2である請求の範囲第10項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
12. Bが $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である）である請求の範囲第11項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
13. R^6 が水素原子である請求の範囲第12項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
14. R^7 が $-COR^8$ （式中、 R^8 は前記と同義である）である請求の範囲第12または13項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
15. R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求の範囲第12項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
16. nが3～6の整数である請求の範囲第10項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

17. n が 3 である請求の範囲第 10 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
18. B が $-NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第 16 または 17 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
19. R^{14} が水素原子である請求の範囲第 18 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
20. R^{15} が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第 18 または 19 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
21. R^{15} が $-COR^{16}$ (式中、 R^{16} は前記と同義である) である請求の範囲第 18 または 19 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
22. R^{16} が置換もしくは非置換の複素環基である請求の範囲第 21 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
23. R^{16} が $-NR^{17}R^{18}$ (式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲第 21 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
24. R^{15} が $-SO_2R^{19}$ (式中、 R^{19} は前記と同義である) である請求の範囲第 18 または 19 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
25. A が式 (I I) である請求の範囲第 1 ~ 9 項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
26. Z が窒素原子である請求の範囲第 25 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
27. B が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求の範囲第 25 または 26 項記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

28. 請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

29. 請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーフアイブ (E g 5) 阻害剤。

30. 請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

31. 請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするM期キネシン E g 5 阻害方法。

32. 請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする悪性腫瘍の治療方法。

33. M期キネシン E g 5 阻害剤の製造のための請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

34. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第1～27項のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D285/12, A61K31/433, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D285/12, A61K31/433, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/051854 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 26 June, 2003 (26.06.03), Page 44; table 6; example 97 (Family: none)	1-30, 33-34
A	JP 2000-229959 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 22 August, 2000 (22.08.00), Claims 1 to 7 (Family: none)	1-30, 33-34
A	Seiju KUBOTA et al., Novel rearrangement of 3-acyl-5-acylamino-2, 3-dihydro-1, 3, 4- thiadiazole 1-oxides into 1, 3, 4-oxadiazoles, Heterocycles, Vol.24, No.1, pages 21 to 24, 1986, compound 1-2	1-30, 33-34

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 September, 2004 (06.09.04)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2004 (21.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008375

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Seiju KUBOTA et al., Synthesis of 4-acyl-2-(acylamino)- Δ^2 -1, 3, 4-thiadiazolines and 4-acyl-2-amino- Δ^2 -1, 3, 4-thiadiazolines by acylation of Thiosemicarbazones, J.Org.Chem., Vol.45, No.8, pages 1473 to 1477, 1980, Scheme 1	1-30, 33-34
A	Seiju KUBOTA et al., Stereoselective S-Oxidation of 5-substituted 4-acetyl- Δ^2 -1, 3, 4-thiadiazolines; X-ray crystal structure of 4-acetyl-2-acetylamino-5-methyl-5-phenyl- Δ^2 -1, 3, 4-thiadiazolines 1-oxide, J.Chem.Soc. Chem.Comm., No.16, pages 901 to 902, 1982, compound 1	1-30, 33-34
A	US 4338449 A (Edie V.P. Tao et al.), 06 July, 1982 (06.07.82), Claim 1; column 1, lines 5 to 11 (Family: none)	1-30, 33-34
A	SCHENONE, S. et al., 3-Arylsulphonel-5-arylamino-1, 3, 4-thiadiazol-2(3H) ones as anti-inflammatory, and analgesic agents., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 2149-2153, 2001	1-30, 33-34
A	BHALLA, M. et al., Benzopyran-2-one derivatives: antiinflammastory, analgesic and antiproteolytic agents., European Journal of Medicinal Chemistry, 29, 713-17, 1994	1-30, 33-34
A	JP 62-53976 A (Fisons Plc.), 09 March, 1987 (09.03.87), Claims 1, 7 & EP 217519 A1	1-30, 33-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008375

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
These claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D285/12, A61K31/433, A61P35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D285/12, A61K31/433, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 03/051854 A1 (協和醗酵工業株式会社) 200 3.06.26, 第44頁第6表実施例97 (ファミリーなし)	1-30, 3 3-34
A	JP 2000-229959 A (住友製薬株式会社) 200 0.08.22, 請求項1-7 (ファミリーなし)	1-30, 3 3-34
A	Seiju KUBOTA et al., Novel rearrangement of 3-acyl-5-acylami no-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole 1-oxides into 1,3,4-oxadiaz oles, Heterocycles, Vol.24, No.1, pp.21-24, 1986, compou nd 1-2	1-30, 3 3-34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
06.09.2004

国際調査報告の発送日
21.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
田名部 拓也
4P 9738
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Seiju KUBOTA et al., Synthesis of 4-acyl-2-(acylamino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines and 4-acyl-2-amino- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines by acylation of Thiosemicarbazones, J. Org. Chem., Vol. 45, No.8, pp.1473-1477, 1980, Scheme 1	1-30, 3 3-34
A	Seiju KUBOTA et al., Stereoselective S-Oxidation of 5-substituted 4-acetyl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines: X-ray crystal structure of 4-acetyl-2-acetylamino-5-methyl-5-phenyl- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline 1-oxide, J. Chem. Soc., Chem. Commun., No.16, pp.901-902, 1982; compound 1	1-30, 3 3-34
A	US 4338449 A (Eddie V. P. Tao et al.) 1982. 07. 06, クレーム1、第1欄第5-11行 (ファミリーなし)	1-30, 3 3-34
A	SCHENONE, S. et al., 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones as anti-inflammatory and analgesic agents., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 2149-2153, 2001.	1-30, 3 3-34
A	BHALLA, M. et al., Benzopyran-2-one derivatives: antiinflammatory, analgesic and antiproteolytic agents., European Journal of Medicinal Chemistry, 29, 713-17, 1994.	1-30, 3 3-34
A	JP 62-53976 A (ファイソنز・ピーエルシー) 1987. 03. 09, 請求項1、7 & EP 217519 A1	1-30, 3 3-34

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31-32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
人の身体の治療による処置方法である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。